اعداد وتاليف :
الدكتور محمد عامر الشيخ يوسف
إخصائي في علم الأورام
مركز الحلب النووي ـ دمشق

المعالجة الكيميائية للسرطان




منتدى إقراء الثقافي
www.iqra.ahlamontada.com
للكتب (كوردى , عربي , فارسي)

الدكتــــور
محمد عامــــر الشيخ يوسف
اخصــــائي بمعالجــــة الأورام
مركز الطب النووي ـ دمشق

المعالجة الكيميائية للسرطان



منشورات دار علاء الدين

دمشق / ١٩٩٦ ـ ١٠٠٠ نسخة

التنضيد الضوئي : دار علاء الدين للنشر والتوزيع والترجمة
الإخراج الفني : ناصر شهاب الدين

يطلب الكتاب على العنوان التالي :

دار علاء الدين للنشر والتوزيع والترجمة
دمشق ص.ب : ٣٠٥٩٨
هاتف : ٢٣١٧١٥٨ ـ ٥٦١٧٠٧١
تلكس : ٤١٢٥٤٥ ـ فاكس : ٢٣١٧١٥٩

مقدمة

يأتي اعداد وترجمة هذا الكتاب خلال فترة حرجة لعلم الأورام فالعديد من الباحثين والأطباء الأخصائيين يشعرون بالخيبة عندما يقيمون كمية وكلفة الجهود المبذولة في البحوث السرطانية ويبدو بشكل أوضح الآن أن المعالجة الدوائية للسرطان تشمل معرفة المشاكل الحيوية التي هي أكبر صعوبة وتعقيد مما كانت عليه لذلك يأتي اعداد هذا الكتاب باللغة العربية ليرفد المكتبة الطبية العربية بكتاب اختصاصي جديد والذي يعتبر بالمنظار العالمي من الكتب القلائل التي تتناول المعالجة الكيميائية بهذا الشكل الشامل والعملي .

أخيراً لابد لنا أن نشكر الدكتور محمد عامر الشيخ يوسف على الجهد الكبير الذي بذله في اعداد وتحضير هذا الكتاب الذي يعتبر الأول من نوعه في المكتبة العربية متناولاً المعالجة الكيميائية للأورام بشكل شامل وعملي ونتمنى له التوفيق في اغناء المكتبة العربية الطبية بكتب جديدة لها صلة بعلم الأورام كما نتمنى أن يجد القارىء والباحث في هذا الكتاب حاجته ومبتغاه مما يوفر عليه البحث في العديد من المراجع المختلفة المبعثرة هنا وهناك توفيراً لجهده ووقته آملين أن نكون قد نجحنا في ذلك والله ولي التوفيق .

د . نضال اسطفان

الاخصائي في معالجة الأورام

زميل الكلية الملكية البريطانية

الأسس العلمية للمعالجة الكيميائية للسرطان

Scientific Basis Of Cancer Chemotherapy

ـ مقدمة :

إن معظم الأدوية المتوفرة في الوقت الحالي والفعالة ضد الخلية السرطانيةماعدا بعض الاستثناءات النادرة قد اكتشفت مصادفة أثناء اجراء التجارب العلمية فاكتشاف الخردل الآزوتي Nitrogen Mustard تم أثناء التجارب التي اجريت على الأسلحة الكيميائية وكذلك / الاكتينوماسين . د / الذي يعتبر ثاني الصادات الحيوية المكتشفة بعد البنسيلين ولكنه لم يستخدم لسميته الشديدة .

Agents that **damage the** DNA template
- By alkylation
  - Nitrogen **mustards: mechlorethamine, cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide, chlorambucil,**
  - Nitrosoureas: **carmustine** (BCNU), lomustine (CCNU), **semustine** (methyl-CCNU), **streptozocin, chlorozotocin**
  - Others: **thiotepa, hexamethylmelamine, busulfan, dacarbazine,** mitomycin C, procarbazine
- By platinum **coordination** cross linking: cisplatin, carboplatin
- By double-**strand cleavage** via topoisomerase II
  - Antibiotics: **doxorubicin,** daunorubicin, **mitoxantrone,** idarubicin, epirubicin, amsacrine
  - Podophyllotoxins: **etoposide**, teniposide
- By intercalation, **blocking** RNA synthesis: dactinomycin, **mithramycin**
- By uncertain **mechanisms**: bleomycin

Spindle **poisons**
- Vinca **alkaloids: vincristine,** vinblastine, **vindesine**

Antimetabolites **(enzyme** inhibitors)
- Thymidylate **synthase:** 5-fluorouracil, 5-fluoro-2-deoxyuridine (floxuridine)
- Dihydrofolate **reductase:** methotrexate
- DNA polymerase: cytosine arabinoside (cytarabine)
- Ribonucleotide **reductase:** hydroxyurea
- Phosphoribosylpyrophosphate aminotransferase: 6-mercapto-**purine,** 6-thioguanine
- Adenosine **deaminase**: deoxycoformycin (pentostatin)

Hormonal **and antihormonal** agents
- Hormones: **estrogens,** androgens, progestins, **corticosteroids**
- Antihormones: **tamoxifen,** aminoglutethimide, **leuprolide,** flutamide

Biological **response** modifiers
- Interferons, **interleukins,** BCG, levamisole

Miscellaneous: **Methyl-GAG,** mitotane, **asparaginase, prednimustine,** estramustine

جدول رقم١ يبين الأدوية الكيميائية المضادة للسرطان

إن أول دواء ناجح وفعال ضد السرطان تم تصنيعه من قبل العالم Heidel Berge هو الفلوروريوارسيل Flourouracil - 5 وخلال السنوات العديدة من البحوث المتتالية تم اكتشاف العديد من الأدوية ومعظمها كان صدفة والقليل منها تم تصنيعها وكذلك تم تطوير العديد من الأدوية المثبطة للاستقلاب Metabolic Inhibitors وهي أدوية تثبط الخمائر الضرورية لتركيب الحمض النووي الريبي DNA وتعمل على طور تركيب هذا الحمض من دورة حياة الخلية ويعمل على هذا الطور أيضاً مركبات الانثراسيكلين anthracyclin ، أما السيسبلاتين والبليومايسين ومجموعة العوامل المقلونة alkylating agents فإنها تعمل على كل أطوار دورة حياة الخلية .

ولقد اعتقد العلماء أن تسليط الضوء على دورة حياة الخلية وآلية تأثير الدواء سوف يؤدي إلى تأثير قاتل على الخلية أكثر من السابق وإن محاولة إعطاء الدواء بشكل يتزامن مع دورة الحياة الخلية السرطانية لم تعطي النتائج المرجوة منها . ولقد طورت عدة تقنيات لتحديد حساسية الخلية السرطانية للأدوية وبطرق تشابه تلك التي تستخدم لتحديد حساسية البكتريا للصادات وبالرغم من البحوث العديدة لمعايرة حساسية الأورام للأدوية إلا أن هذه الأبحاث لم تلعب دوراً هاماً في المعالجة الكيميائية للسرطان .

إنه ليس من العجيب أن يكون الخردل الآزوتي في اللمفوما و الميثوتركسات في ابيضاضات الدم الحادة من الأدوية التي تؤدي إلى حدوث الهجوع المؤقت إلا أن هذا الانتصار العلاجي أدى إلى حماس كبير عند الباحثين مما دفع بعضهم مثل هيرتز (Hertz) ومساعديه إلى تحقيق الشفاء للسرطانة المشيمية بواسطة دواء وحيد فقط والمراقبة بمعايرة الواسمة الورمية (BHCG) وكان هذا المثال الوحيد للمعالجة الكيميائية الشافية حتى تبين تأثير السيسبلاتين على أورام الخلايا المولدة حيث رفع من نسبة شفائها وكان ذلك مثالاً آخر على المعالجة الكيميائية الشافية .

إن معرفتنا الواسعة في حيوية الجزيئات molecular biology أدى إلى ايجاد وتصنيع أدوية تستغل بعض المظاهر الخاصة للخبث مثل antisense polynucleotides التي ترتبط بسلاسل خلوية خاصة ، كما أن تركيب بعض الأدوية التي تعمل على مستقبلات خاصة بها موجودة على غشاء الخلية الخارجي كلها تبشر بالأمل بزيادة نسبة الشفاء في السرطان . إن عجز العلماء والباحثين في ايجاد أدوية ذات نوعية عالية تجاه الخلية السرطانية أدى إلى العودة لاستغلال الفرق في حركية الخلية الطبيعية والخبيثة إذ تنمو الخلية الخبيثة بسرعة كبيرة ممايودي تعرضها بشكل أكبر للأذية الناجمة عن الأدوية المضادة للإنقسام .

قوانين سكيبر Skippers Laws :

منذ عدة عقود وفي المعهد الجنوبي للبحوث south Research institute انجز سكيبر ومساعدوه عدة تجارب على ابيضاض الدم عند الفئران / L 1210 / أدت إلى ايجاد بعض القوانين الخاصة بالمعالجة الكيميائية والتي لاتزال تستخدم حتى الآن بالرغم من أن التعرف على النمو من نمط كومبيرتس Gompertizan Growth جعل من هذه القوانين أكثر تعقيداً فخلايا L1210 تخضع للنمو الأسي أو اللوغارتمي فكل الخلايا تكون في طور الإنقسام ولايوجد أي خلية في طور الراحة ويتم تضاعف عدد الخلايا بمعدل خاص بالورم وذلك مهم جداً لفهم قوانين سكيبر وللتعرف على الخلايا في طور الراحة إذ أن الخلايا التي تتكاثر هي التي تخضع لهذه القوانين فقط .

القانون الأول ينص على أن زمن التضاعف للخلايا الخبيثة التكاثرية proliferating cells ثابت ويشكل خطاً مستقيماً على المنحني semilog plot ولقد أثبت العالمان فيرث وكان (Furth , Kahn) في عام ١٩٣٧ أن خلية واحدة حية تكفي لأن تؤدي لفشل المعالجة كما أثبت سكيبر أن الموت يحدث عند بلوغ عدد الخلايا السرطانية لمستوى عال بالنسبة لوزن الفأر لذلك فإن معدل الحياة مرتبط بعدد الخلاياالخبيثة المحقونة في جسم الفأر .

القانون الثاني ينص على أن نسبة الخلايا التي تموت بجرعة دوائية ما ثابتة دون النظر إلى درجة انتشار الورم في الجسم لذلك فإن الدواء الذي يؤدي إلى موت ٩٩ ٪ من الخلايا الورمية سوف يؤدي إلى موت نفس هذه النسبة مهما كان حجم الورم وهذا مخالف لمايحدث في الأدوية المضادة للبكتريا حيث تلعب وسائل الدفاع في الجسم الدور الأكبر في القضاء على ماتبقى من البكتريا بينما في حالة الورم فإن دور الوسائل الدفاعية في الجسم ضعيف جداً .

من هذين القانونين يمكن أن نستنتج بطريقة حسابية امكانية الشفاء في ابيضاض الدم عند الفئران L1210 كما يمكن اثبات امكانية الشفاء تجريبياً .

نمو كومبيرتس Gompretzian Growth :

إن الاختلاف مابين الخلايا التكاثرية والخلايا غير التكاثرية يشغل الجزء الهام في التأثير العلاجي على الأورام عند الإنسان حيث تبدي هذه الخلايا الورمية نمطاً للنمو مختلفاً عمالاحظه سكيبر في نمو الخلايا L1210 التي تنمو وفق خط مستقيم بينما تنمو الخلايا الورمية عند الإنسان وفق منحنى يدعى منحنى كومبيرتس .

لقد بين العالم تانوك Tannock أنه حتى في الأورام الصغيرة فإن الاكسجين الذي يصل إلى الخلايا بطريق الانتشار غير كاف لتروية الخلايا الموجودة في المركز مما يؤدي لفقدان الاكسجين وبالتالي بطء في دورة حياة الخلية ودخول بعض الخلايا في المرحلة (G_0) غير التكاثرية وكلما تباطأت دورة حياة الخلية كلما فقد قانون سكيبر قيمته وتصبح الخلية مقاومة للمعالجة الكيميائية بشكل مؤقت .

يأخذ منحنى كومبيرتس للنمو شكل الحرف S (Sigmoid) فعدد الخلايا في البداية يزداد بشكل بطيء لقلة عدد الخلايا المنقسمة ثم يلاحظ بعد ذلك أن معدل النمو يصل إلى ذروته عندما يصبح الورم بحجم يعادل ثلث حجمه الأعظمي ثم يتباطىء النمو بشكل تدريجي حتى يصل معدل النمو لحالة استقرار وذلك عندمايكون حجم الورم كافي لقتل المصاب .

ـ تقدم الورم والمقاومة الدوائية : إن تقدم الورم كعملية حدوث السرطان ينجم عن حدوث الطفرة ولذلك فإن معدل حدوث الطفرة له أهمية أساسية عند دراسة نمو وتقدم الورم وعند مقارنة الخلايا الخبيثة مع الخلايا الطبيعية من حيث معدل حدوث الطفرة فإن الخلايا الورمية تتميز بمعدل أعلى لحدوث الطفرة كما أن الدراسات أثبتت أن الأورام السريعة النمو تترافق بمعدل أعلى لحدوث الطفرات وهذه إحدى الفرضيات التي تفسر حدوث المقاومة للمعالجة الكيميائية بالاضافة لدور التغيرات في سلوك الخلية الورمية وهناك عدة آليات للمقاومة الدوائية منها :

١ ـ نقص في نقل المواد إلى الخلايا (ميثوتركسات ـ ميلفالان ـ ستيارابين) .

٢ ـ نقص في تفعيل الدواء (Drug activation) ميثوتركسات ـ فلوروبوراسيل ـ ٦ـ ميركابتوبورين ـ سيتارابين ـ ٦ـ ثيوكوانين) .

٣ ـ زيادة في ترميم أذية الحمض الريبي النووي DNA : مجموعة alkylating ـ سيسبلاتين ـ الصادات المضادة للأورام .

٤ ـ استخدام طرق بديلة كمصدر للمستقلبات عند كون الطرق الأساسية هي المستهدفة من قبل الدواء (ميثوتركسات ـ فلوروبوراسيل ـ ٦ ميركابتوبورين ـ ٦ـ ثيوغوانين) .

٥ ـ ازدياد نقل الدواء لخارج الخلية (Vinka alkaloides ـ الصادات المضادة للأورام ـ Etoposide)

٦ ـ التغير في هدف الدواء Target للاقلال من الارتباط بالدواء Drug binding (فنكرستين ـ فلوروبوراسيل ـ هيدروكسي يوريا أدريامايسين) ويجب أن نؤكد على أن هذه المقاومة الدوائية تختلف عن المقاومة الحركية Iinetic Resistance الناجمة عن دورة حياة الخلية فهذه الأخيرة يمكن أن تتراجع عند دخول الخلية بطور حساس من دورة الحياة أو عند دخول الخلايا الموجودة في المرحلة G_0 في دورة الحياة .

إن المقاومة للمعالجة الدوائية عملية منظمة تزداد حدوثاً بازدياد الفترة الزمنية لوجود الورم وبازدياد حجم هذا الورم .

فرضية كولدي - كولدمان Goldie - Goldman hypothesis :

إن أهم نتيجة لزيادة مقاومة الورم للمعالجة الدوائية بزيادة تقدمه هي أن معظم الخلايا الورمية تمتلك مقاومة للمعالجة الدوائية عند وضع التشخيص .

ولقد تمكن العالمان كولدي وكولدمان من تبيان دور هذه المقولة في معالجة السرطان فإذا فرضنا أن ١ غ من الورم يحوي على ١٠ ⁹ خلية ومعدل حدوث الطفرة هو ١٠ ⁻⁵ لكل مورث فإن هذا الورم يحوي على ١٠ ⁴ خلية مقاومة للدواء المستخدم في المعالجة ومن هنا يمكن أن نتوقع وجود خلايا مقاومة للمعالجة الدوائية حتى في الأورام الصغيرة جداً ولهذا فإن المعالجة بعدة أدوية سوف تكون أكثر فعالية من استخدام دواء وحيد إذ أدى استخدام المشاركة الدوائية إلى شفاء عدة أنواع من السرطانات وخاصة عند الأطفال وشفاء آفات الدم الخبيثة .

المشاركة الدوائية الكيميائية : Combination Chemotherapy :

قبل وقت طويل من اكتشاف وفهم التطور الورمي تم اكتشاف المشاركة الدوائية تجريبياً وبالصدفة ثم بدأ استخدامها بشكل واسع وأخذت مبادئها بالوضوح تدريجياً وأول هذه المبادىء أن يكون الدواء المستخدم فعالا إذا استخدم بمفرده وثانيها استخدام أدوية ذات آلية وتأثير مختلفين لتجنب حدوث المقاومة الدوائية أما المبدأ الثالث فهو استخدام أدوية ذات سمية مختلفة ولسوء الحظ فإن معظم الأدوية السرطانية لها سمية متشابهة فمعظمها لها تأثير مثبط على نقي العظم وهذا مايحد من جرعة الدواء فيؤدي لانقاص جرعة الأدوية في المشاركة .

ويجب أن نضيف مبدأ رابعا بعد اكتشاف المقاومة المتعددة للدواء Multiple drug Rrsistance (M D R) وهو المشاركة بين الأدوية ذات النمط المختلف للمقاومة الدوائية وأخيراً فإن هناك بعض المبادىء الكيميائية الحيوية التي يجب أن تؤخذ بعين

الاعتبار مثل استغلال معرفتنا بتأثير الـ Leucovorin على تدعيم الرابطة مابين الفلورويوراسيل (5FU) والهدف الذي يعمل عليه (خميرة Thymidine synthetase).

- تركيز الجرعة الدوائية : Dose Intensity :

إن الانحدار الشديد لمنحني الاستجابة للجرعة Dose - Response curve لمعظم الأدوية المضادة للسرطان يجعل استخدام هذه الأدوية بالجرعة القصوى الممكنة وبأقصر الفترات الفاصلة بينها مهماً جداً وحتى الانقاص البسيط من الجرعة الدوائية يمكن أن يؤدي إلى القلال من تحطم أو موت الخلية الورمية ومن هنا كان التشديد على تركيز العلاج بإعطاء جرعة اسبوعية وسطية خلال فترة العلاج وهناك عدة أمثلة على التوافق مابين تركيز الجرعة الدوائية ومعدل الاستجابة في السرطانات المتقدمة وأهم هذه الأمثلة نجم عن تحليل نتائج المعالجة الداعمة في سرطان الثدي حيث لوحظ تأثر معدل الحياة بتركيز الجرعة الدوائية ، كمابين العالم Devita أن سبب الاختلاف في معدل الشفاء لمرضى داء هودجكن بين الدراسات المختلفة يعود إلى تركيز الجرعة الدوائية .

لقد تم تطوير عدة تقنيات لزيادة تركيز الجرعة الدوائية في منطقة ما كالحقن داخل السيساء وكذلك الحقن في الشريان الكبدي أو الوريد البابي لزيادة الجرعة الدوائية في معالجة سرطان الكبد أو النقائل الكبدية .

إن تركيز الجرعة الدوائية يزيد من معدل استجابة الورم إلا أنه لايؤثر علىمعدل الحياة إلا في حالة حقن الميثوتركسات في السيساء عند المرضى المصابين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد إذ أثبتت الدراسات أنه يزيد معدل الحياة .

النقائل المجهرية Micro Metastases :

بات من المعروف أن النقائل المجهرية تحتاج لنفس التركيز العالي للجرعة الدوائية الذي تحتاجه الأورام العيانية ذلك لامكانية وجود خلايا ورمية مقاومة للمعالجة على الرغم من أن نمو هذه النقائل المجهرية سريع (تأثرها بالمعالجة أكبر) ومن هنا يأتي

فشل المعالجات المتممة Adjuvent chemotherapy في تحقيق النتائج التي كـان مـن المتوقـع أن تحققه نظرياً .

إذا كانت النقائل المجهرية مقاومة للمعالجة الكيميائية كماتشير الدراسـات الحاليـة فإنه من المهم التخطيط لتجارب سريرية قادمـة تفسـرهذه المقاومـة وتجيـب علىبعـض الاسئلة الهامة : هل هي مقاومة حركية ؟ أم هي مقاومة وراثية ؟ وهل المقاومـة تعـود لنقص فعالية المعالجة الدوائية .

المعالجة الكيميائية المتممة الحديثة Neo Adjuvent chemotherapy :

للإجابة على السؤال التالي : لماذا تفشل عادة المشاركة الدوائيـة في شـفاء معظـم النقائل المجهرية ؟ قام بعض العلمـاء بتحريـب المعالجـة المتممـة الحديثـة وذلـك بإعطـاء المعالجة الكيميائية قبل العـلاج الجراحـي الأساسـي إذ تـؤدي هـذه الطريقـة إلى نقـص متوسط في زمن التضاعف للنقائل المجهرية في المرحلة التي تتكون فيها المقاومـة الوراثيـة Genetic Resistance .

هل هناك فوائد أخرى للمعالجة الكيميائية المتممة الحديثة ؟

لقد لوحظ في دراسات عديدة على حيوانات التجربة أن هناك تراجع مفاجىء في النقائل بعـد اسـتئصال الـورم البدئـي مباشـرة فهـل يعتـبر ذلـك مـن الفوائـد الحركيـة للمعالجة؟

بالنسبة للمعلومات المتوفـرة عـن السـرطان عنـد الإنسـان قليلـة ويبـدو أن هنـاك مجموعة من الأسئلة المتعلقة بالمعالجة الكيميائية المتممة الحديثة تحتاج لدراسات سـريرية مكثفة للإجابة عليها ولايوجد أي دليل حتى الآن يشـير إلى تأثـير هـذه المعالجـة علـى معدل الحياة .

العوامل المقوية لتأثير المعالجة الكيميائية : potentiators of chemo therapy

إنه من الممكن زيادة موت الخلية الورمية بزيادة تأثير الجرعـة الدوائيـة المسـتخدمة وهناك عدة أدوية ليست قاتلة للخلية السرطانية وإنما يمكن أن تزيد من فعاليـة الأدوية

المضادة للسرطان بعدة طرق منها :

١ - إدخال الخلية الورمية بطور تكون فيه أكثر حساسية للمعالجة مثل الأندروجين في سرطان البروستات .

٢ - تسريع الإنقسام الخلوي بحيث لايكون هناك وقت كاف لترميم أذية الـ DNA في المرحلة G_2 (أمينو فيلين) .

٣ - إبطال مفعول المقاومة المكتسبة للمعالجة الدوائية (فيرباميل) في حالة المقاومة المتعددة للأدوية Multiple Drug Resistance .

٤ - التغيير في خصائص الغشاء الخلوي بحيث يسمح بدخول كميات أكبر من الدواء مثل (amphoteric ineB) .

٥ - تسهيل عمل الجذور الحرة Free Radicals (misonidazol) وهناك آليات أخرى غير مفهومة حتى الآن .

Calcium channel blockers: (verapamil, diltiazem, flunarizine, amiodarone, nicardepine, nifedipine). There is evidence for a mechanism via P-glycoprotein with reversal of MDR type resistance; however, other mechanisms are likely involved since there is also potentiation of non-MDR drugs such as cisplatin, bleomycin, and 5-FU. Membrane alteration has been suggested. Tamoxifen, vincristine, vinblastine, reserpine, and quinidine have weak calcium channel blocking actions and also potentiate chemotherapeutic agents.

Calmodulin inhibitors: (phenothiazines including trifluopromazine, prochlorperazine, chlorpromazine, and thioridazine; non-phenothiazines including clomipramine, melittin, pimozide, lidocaine, propranolol, prenylamine, polysorbate, and others). There is evidence for a mechanism via reversal of MDR-type resistance but as with calcium channel blockers other factors are involved since non-MDR type drugs are also potentiated. Membrane alteration has been suggested.

Antifungal agents: (amphotericin B, ketoconazole and others). This effect involves virtually all agents tested in vitro. The mechanism is probably via membrane alteration with increased cell uptake of cytotoxic agent. Cyclosporin A has weak antifungal activity and also potentiates chemotherapeutic agents.

Nitroimidazoles: (metronidazole, misonidazole, and related agents). Virtually all drugs and radiation tested in vitro have been potentiated. The mechanism is complex but probably involves potentiation of damage to anoxic cells as a common denominator. Depletion of glutathione may be involved.

Glutathione depleting agents: (butathione sulfoximine, diethyl maleate, acetaminophen, and others). Depletion of glutathione scavenging of free radicals necessary for action of many drugs and radiation is accomplished by binding to glutathione-S-transferase or by direct detoxification of the free radicals. Reduction of glutathione in normal tissue occurs but does not seem to significantly enhance toxicity.

Methylxanthines: (caffeine, theobromine, pentoxifylline, theophylline, aminophylline, and others). The mechanism is acceleration of damaged tumor cells through G_2 during which phase damaged cells usually delay entering mitosis so that repair of damaged DNA can take place; if damage is not repaired cell death is more likely. Thus these agents render the so-called nonlethal damage lethal by preventing repair. Some experiments show inconsistent results. The methylxanthine pentoxifylline may improve drug delivery by increasing red blood cell deformability.

Agents that improve drug delivery: (glycerol, mannitol, perfluorocarbons such as Fluosol-DA, angiotensin II, and others). The common denominator is increased blood flow with increased drug delivery and presumably better oxygenation.

الجدول رقم ٢ يبين العوامل المقوية لتأثير المعالجة الكيميائية

الإستراتيجية الحالية للمعالجة الكيميائية :

إن الإستراتيجية الحالية لمعالجة السرطان المتقدم هي إستخدام المشاركات الدوائية وبتركيز عالي للجرعة الدوائية وبشكل مبكر مع إستخدام عدة تقنيات لزيادة تأثير الدواء وهدف المعالجة هو الحصول على الهجوع التام (Complete Remission) ثم بعد ذلك تعطى المعالجة الكيميائية لعدة كورسات ونادراً ماتستخدم معالجة الصيانة (Maintenance therapy) إلا في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

وفيما يلي بعض المصطلحات المستخدمة في المعالجة الكيميائية :

١ ـ احداث الهجوع : induction

استخدام المشاركة الدوائية لإحداث الهجوع التام وهو مصطلح يستخدم عادة في أمراض الدم الخبيثة ويمكن أيضاً أن يستخدم في الأورام .

٢ ـ التكثيف : consolidation

وهو إعادة النظام الدوائي المستخدم لإحداث الهجوع في حالة حدوث الهجوع التام ويهدف لزيادة معدل الشفاء أو لإطالة فترة الهجوع .

٣ ـ التركيز : Intnsification

وهو معالجة كيميائية بجرعات عالية لنفس الأدوية المستخدمة لإحداث الهجوع أو بأدوية أخرى ولكن بجرعات عالية ويهدف لزيادة معدل الشفاء أو إطالة فترة الهجوع.

٤ ـ الصيانة : Maintenance

وهي عبارة عن معالجة لفترة زمنية طويلة وبجرعات منخفضة لدواء أو عدة أدوية في حالات الهجوع التام ، بهدف تأخير إعادة النمو للخلايا الورمية المتبقية .

٥ ـ المعالجة المتممة أو الداعمة : Adjuvent chemotherapy وهي معالجة لفترة قصيرة وبجرعة عالية وعادة بمشاركة دوائية عندما لايكون هناك أي دليل سريري أو شعاعي على وجود بقايا ورمية بعد العلاج الموضعي (جراحة ـ أشعة) وتهدف إلى قتل

الخلايا المتبقية المجهرية القليلة .

٦ ـ المعالجة المتممة الحديثة Neo Adjuvent chemotherapy وهي معالجة متممة تُعطى قبل العلاج الموضعي .

٧ ـ المعالجة الكيميائية الأساسية : وهي مرادفة للمعالجة المتممة الحديثة .

٨ ـ المعالجة الملطفة palliative : وهي معالجة كيميائية تهدف للسيطرة على الأعراض أو لاطالة الحياة عندما يكون الشفاء مستبعداً .

٩ ـ الإنقاذ salvage : وهي معالجة بجرعات عالية للمشاركات الدوائية بعد فشل المعالجات الأخرى .

ـ الاستراتيجيات المستقبلية :

لم يستغل حتى الآن المعرفة الحديثة المكتسبة عن حيوية السرطان و لم تستخدم الأدوية المقوية لتأثير الأدوية المضادة للسرطان ولكن يتم حديثاً تقييم استخدام الجرعات العالية المركزة من الأدوية الكيميائية التي تتطلب زرع نقي العظم .

إن الزيادة السريعة والواسعة في معرفة المورثات الورمية oncgenes ومنتجاتها يعتبر من الأسس الهامة التي يجب أن تستغل في المعالجة المضادة للسرطان وأخيراً لاتزال الأبحاث مستمرة لاكتشاف عناصر دوائية جديدة تكون فعالة ضد الأورام كفعالية السيسبلاتين ضد أورام الخلايا المولدة .

مبادىء علم الأدوية والحرائك الدوائية

إن الإستخدام الفعال للمعالجة الكيميائية يتطلب معرفة شاملة للخصائص الدوائية والخصائص الورم الحيوية و الفهم الدقيق للسير الطبيعي للسرطان مع الشرح الوافي لعائلة المريض عن أهداف المعالجة إختلاطاتها .

إن إنتقاء النظام العلاجي يتعلق بعدة عوامل منها الخبرة السريرية والفهم الجيد للخصائص الدوائية للأدوية المستخدمة وإختلاطات هذه الأدوية ، والحالة العامة للمريض وطريقة إعطاء الدواء وهي من العوامل المهمة جداً التي قد تؤدي إلى الإقلال من فعالية الدواء (نقص امتصاص الدواء عن طريق الفم) .

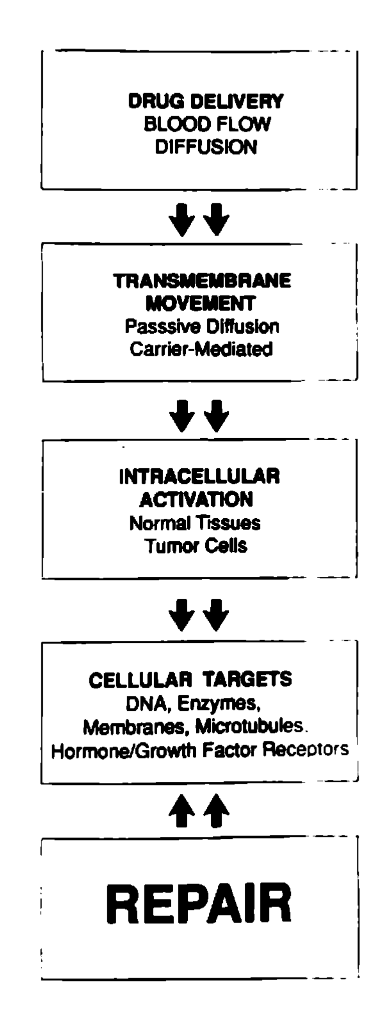
آليات عمل الأدوية General Mechanisms of Drug Action :

١ ـ النقل عبر الغشاء الخلوي : Membranc transport

إن من المتطلبات الهامة لعمل الدواء هي وجود تركيز كافي من الدواء في مكان عمله (Targct) وهذا يعتمد بشكل كبير على جريان الدم في سرير الورم والخصائص الحلولية للدواء في الأنسجة ويمكن أن يتأثر أيضاً بمدى ارتباط الدواء ببروتين البلازما وبالنسبة لإعطاء الدواء عن طريق الفم فإن عمله يتأثر بمدى امتصاصه من الأمعاء . ولكي يكون هناك تأثير قاتل للخلايا فإن معظم الأدوية المضادة للسرطان يجب أن تدخل إلى الخلية فيما عدا دواء الـ L - asparaginase وهو عبارة عن أنظيم يثبط نمو الخلايا بواسطة زيادة في ضياع الـ L - Asparagine .

وهناك عدة آليات يمكن للدواء من خلالها أن يعبر الغشاء البلازمي للخلية مثل الإنتشار المنفعل (passive diffusion) والنقل الفعال (active transport) بالنسبة للإنتشار الإيجابي وعبور الدواء من الغشاء الخلوي فإنه يتعلق بقابلية الإنحلال بالدسم وحجم جزيئة الدواء .

وإذا كان تركيز الدواء خارج الخلية ثابتاً فإن تراكم الدواء داخل الخلية سوف



شكل رقم ١ يبين الخطوات اللازمة لعمل الدواء

يستمر حتى يصبح معدل دخول الدواء إلى الخلية يعادل معدل خروجه منها وعند هذه النقطة يحدث التوازن الديناميكي إذ يتعادل تركيز الدواء داخل وخارج الخلية .

إن من أهم خصائص الإنتشار المنفعل إنه عملية غير مستقرة أي أنه كلما زاد تركيز الدواء خارج الخلية كلما زاد تدفق الدواء إلى داخل الخلية وبالتالي يمكن

الحصول على تركيز عالي للدواء داخل الخلية ولكن الإنتشار المنفعل يبقى غير فعال وغير نوعي على الرغم من أنه قد يكون مهماً جداً عند النقل بواسطة الوسائط الحاملة (carrier mediate) كمايحدث في بعض حالات المقاومة الدوائية ضد الميثوتركسات .

النقل بواسطة الوسيط الحامل (carrier mediate transport) تختلف عن الإنتشار المنفعل بأنها تتميز بنوعية عالية ومستقرة على التركيز العالي خارج الخلية وتحتاج لوجود حامل وسيط في الغشاء البلازمي وعند ماتحتل جميع المستقبلات الموجودة في هذا الغشاء فإن استمرار تدفق الدواء يتوقف ما لم يبدأ عمل الإنتشار المنفعل .

إن أهمية حركة الدواء عبر الغشاء الخلوي بالنسبة للتأثير الدوائي لهذا الدواء يتعلق بعدة عوامل منها معدل أو تركيز الدواء في الأنسجة فعالية عملية نقل الدواء لداخل الخلية ، والحوادث الكيميائية داخل الخلية الضرورية لعمل الدواء .

التفعيل داخل الخلية Intracellular Activation :

إن الكثير من الأدوية السرطانية تحتاج لتنشيط داخل الخلية قبل أن تستطيع أن تقوم بتأثيرها الدوائي القاتل للخلايا .

Drug		Site of
Antimetabolites	Activation Rraction	Activation
Methotrexate	polyglutamation	Tumor cells
5 - Fluorouracil	phosphorylation	Tumor cells
Cytosine arabinoside	phosphorylation	Tumor cells
6 - Thioguanine	phosphorylation	Tumor cells
6 - Mercptopurine	phosphorylation	Tumor cells
Alkylating Agents		
Cisplatin	Aquation	Tumor cells
Cyclophosphamide	Enzymatic cleavage	Liver

جدول رقم ٣ يبين تفعيل الأدوية داخل الخلية

عملية التنشيط قد تحدث بتفاعلات كيميائية أو أنزيمائية سواء داخل الخلية السليمة أو الخبيثة فمثلاً السيسبلاتين يتفاعل كيميائياً مع جزيء الماء داخل الخلية وينتج عن ذلك

جزيئات إيجابية الشحنة التي تهاجم الـ DNA أما تنشيط السيكلو فوسفاميد فإنه يكـون بواسـطة الأنزيمـات الكبديـة مـع تحـرر الجزيئـات المقلونـة alkylating species للـدوران الجهازي .

إن التنشيط داخل الخلية بواسطة الخلايا الورمية يعتبر من الشروط المهمة اللازمـة لإحداث التأثير الدوائي ، لكل مجموعة الأدوية المضـادة للاسـتقلاب (antimetabolites) مثل cytosin arabinoside ، الفلورويوراسيل ومركبات البيورين (ميركابتوبورين و ٦ - ثيوغوانـين) وكلهـا تحتـاج للخضـوع لعمليـة الـ (phosphorylation) لتشـكيل النيكليوتيـدات الفعالـة الـتي تـؤدي للتأثـير الدوائـي القـاتل للخلايـا وبـالرغم ان الميثوتركسات من المثبطات للأنزيمـات فإنـه يحتـاج لأن يتحـول إلى (polyglutamate) ليزيد من تأثيره الدوائي ومن إرتباطه ببعض الأنزيمات .

إن عملية تفعيل الدواء داخل الخلية تتعلق بعدة عوامل منها معـدل تدفـق الـدواء عبر الغشاء الخلوي ومعدل تحطم الدواء الفعال بالأنزيمات .

تفاعلات الدواء مع الأهداف داخـل الخليـة Drug interaction with intra cellular targets :

إن تصنيف الأدوية السرطانية يعتمد على آلية عملها أو علىمنشأها إلا أنها يمكن أن تصنف حسب الأهداف التي تعمل عليها إذ أن هناك خمسة أهـداف داخـل الخلايـا يمكن أن تعمل عليها الأدوية وهي :

الأحماض النووية ـ الأنزيمات ـ الأغشية الخلوية ـ الأنـابيب الدقيقـة (Microtubules) ، وأخيراً مستقبلات الهرمونات وعوامل النمو (Hormon / growth Factor receptors) .

بالنسبة للأحماض النووية فإن الـ DNA يمكـن أن يسـتهدف أكـثر مـن الـ RNA وهناك عدة آليات يمكن من خلالها أن يرتبط الدواء بالـ DNA أشـيعها عمليـة القلونـة alkylating لمواضع الـ nucleophilic في السرة المضاعفـة Douplc Helix ، معظـم الأدويـة من مجموعة (العوامل المقلونة alkylating agents) تستطيع أن تنتـج شـاردة الكاربـون

التي ترتبط مع المواقع السلبية في الـ DNA مثل (O6 أو N7) من الغوانين guanine .

أما الآلية الثانية التي يتم بها إرتباط الدواء بالحموض النووية هي الاقحام intercalation وذلك باقحام حلقة خطية بين النيكليوتيدات المتجاورة وهذه العملية مميزة للعديد من الصادات الحيوية المضادة للأورام والدراسات الحديثة تشير على أن معظم هذه الصادات مثل (أدريامايسين) يمكن أن تثبط أنظيم (topoisomerase II) وتؤدي لتحطيم سلاسل الـ DNA .

الآلية الثالثة لتأذي الحموض النووية بالدواء يمكن ايضاحها بدراسة دواء البيلومايسين حيث يقحم البيبتيد النهائي منه بين الغوانين والسيتوزين والبيبتيد في الطرف المعاكس يقوم بارجاع جزيء الأوكسجين إلى Superoxide أو جذر الهيدروكسيل والتي تؤدي إلى تحطم الـ DNA أيضاً .

يمكن أن تكون الأنزيمات أيضاً أهداف تعمل عليها الأدوية المضادة للسرطان . فالأدوية المضادة للاستقلاب تثبط الأنزيمات التي تؤدي لتركيب البيورين purine أو تثبط خميرة DNA polymerase ولأن معظم هذه الأنزيمات تكون نشطة في مرحلة تركيب الـ DNA فإن الأدوية المضادة للاستقلاب تكون فعالة عندما تكون بتركيز عالي وفي مرحلة S من دورة حياة الخلية .

أما الهدف الثالث الذي تعمل عليه الأدوية الكيميائية فهو التراكيب المغزلية الأنبوبية الدقيقة وخاصة مجموعة الـ Vinka alkaloid (الفنكرستين Vincritine والفنبلاستين Vinblastine يتم تأثيرها الدوائي القاتل للخلايا بارتباطها مع مواقع خاصة من الـ tubulin وتثبط تحوله إلى الأنابيب الدقيقة وبالنهاية تؤدي لانحلال التراكيب المغزلية المنقسمة Mitotic spindle structures أما التاكسول وهو من القلويدات النباتية plant alkaloid فيثبط الإنقسام الخلوي بواسطة تقوية تشكل الأنابيب الدقيقة micro tubules وزيادة تشكل tubulin .

إن البحث عن مثبطات نوعية للورم أولمستقبلات عوامل النمو يتبوأ مكانة خاصة

ومهمة منذ اكتشاف تأثير الأدويـة المضـادة للأسـتروجين في سـرطان الثـدي في حـال كون مستقبلات الأسـتروجين إيجابيـة وكذلـك فـإن استخدام دواء الـ Flutamide في معالجة سرطان البروستات وبعـد توفـر المعلومـات الكافيـة عـن خاصيـة تنظيمـه لنمـو الببتيدات الناجمة عن المورث الورمي onco genc ومستقبلاتها الخلوية ، أخذ هذا الدواء يزداد أهمية في المعالجة الكيميائية الحديثة .

ترميم الأذيات الخلوية الناجمة عن الدواء :

إن الخلايا التي تعرضت للأذية بواسطة الدواء غالباً مـايكون لديهـا القـدرة علـى ترميم هذه الأذية وبآليات متنوعة وإن تأثير الدواء القاتل للخلايـا يمثـل التـوازن مـابين الأذية وترميمها وفي حالة زيادة الترميم فقد يكـون ذلـك أحـد آليـات مقاومـة الخليـة للدواء .

كما أن بعض الخلايا قد تحوي على أنزيمات يمكـن أن ترمـم الأذيـة في الـ DNA فمثلاً بروتين D6-alkyl thioguanine transferase الذي يرمـم أذيـة الـ DNA الناتجـة عـن nitrosourea فالخلايا الحاوية على كميات كبيرة من هذا البروتين تكون مقاومـة نسـبياً لهذا الدواء وتحوي الخلايا أيضاً على جذور حرة يمكن أن تحميها من الأذية الناجمة عن الأشـعة والأدويـة مثـل (البيلومايسـين) الأنتراسيكلين الـتي تـؤدي لإنتـاج جـذور الأوكسجين الحرة داخل الخلية وأخيراً يمكن للخلية أن تقلـل مـن تأثـير الـدواء بزيـادة انتـاج الأنزيمـات الـتي تعمـل عليهـا هـذه الأدويـة ، فلقـد لوحـظ تجريبيـاً أن التعـرض للمثوتركسات أو الفلوريواسيل يزيـد مـن انتـاج خميرتي الـ Dihydrofolate reductase و thymidylate synthase .

مبادىء الحرائك الدوائية Prpnciple of pharmacokinetics :

الحرائك الدوائية : هي دراسة خصائص الدواء مـن ناحيـة الإمتصـاص والتـوزع والإستقلاب والإفراز وتصفية الدواء فإزالة الدواء من الجسم تشـابه تصفيـة الكريـاتين وهي من الناحية السريرية العملية لاتحسب مباشرة وإنما تحسب وفق المعادلة التالية :

$$\text{التصفية (clearance)} = \frac{\text{Dose الجرعة}}{\text{Auc}}$$

حيث Auc : area under concent ration-time curve وهي تمثل التعرض الكلي للدواء خلال زمن ما وهي مقياس هام للحرائك الدوائية ودراسة ديناميكية الدوء .

في حال إعطاء الدواء بالتريب الوريدي المستمر وعند الوصول لحالة الإستقرار فإن تصفية الدواء يمكن أن تحسب بالمعادلة التالية

$$\text{التصفية (clearance)} = \frac{\text{infusion rate معدل التريب}}{\text{Css}}$$

حيث Css هي تركيز الدواء في البلازما . ويمكن اعتبار تصفية الدواء كوظيفة لتوزع الدواء وإزالته من الجسم وفق المعادلة : clearance = VK

حيث K هو ثابت الإزالة (Elimination) و V هو حجم السوائل التي حلت بها جرعة الدواء ولذلك كلما زاد حجم V قل تركيز الدواء البدئي و K يتناسب عكساً مع نصف العمر وهو الفترة الزمنية اللازمة لهبوط تركيز الدواء في البلازما إلى ٥٠٪ من قيمتها الأولية وعندمايكون نصف العمر قصيراً فإن قيمة K سوف ترتفع ويتناقص بسرعة تركيز الدواء في البلازما .

النمط الخطي لحركية الدواء Linear pharmacokinetic Model :

بالرغم من أن تحاليل حركية الدواء يمكن أن تتم دون اللجوء لأي طريقة حسابية إلا أن استخدام الطرق الحسابية يمكن أن يكون مؤشراً مساعداً في إتخاذ القرار العلاجي .

هناك العديد من الخصائص الدوائية ذات الحركية الخطية linear pharmacokinetics ومفتاح هذا النمط الخطي من الحركية الدوائية هو المعادلة التالية :

$$\frac{dc}{dt} = Kc$$

حيث c تركيز الدواء K ثابت الإزالة t الزمن والنسبة $\frac{dc}{dt}$ معدل التغير في تركيز الدواء وهذا يعني أن التغير في تركيز الدواء يعتمد على التركيز الحالي فقط للدواء

ونصف العمر سوف يبقى ثابتاً مهما كـان تركـيزالدواء عاليـاً وإن أحـد اسـتخدامات هذا المبدأ وهو أن التعـرض للـدواء (Drug exposuer) لايتـأثر بطريقـة إعطـاء الـدواء Drug schedule فمثلاً الـ (Auc) بعد ٦٠ ملغ / م ٢ دفعة واحـدة مـن الأدرياميسـين تعادل القيمة الكلية لـ (Auc) لإعطاء ٣ جرعات يوميـة أو إسبوعية مـن ٢٠ ملـغ / م٢ لنفس الدواء والتي تعادل أيضاً الـ Auc لنفـس الجرعـة (٦٠ ملـغ / م٢) بتشريب وريدي خلال ٩٦ ساعة .

النمط غير الخطي للحركية الدوائية nonlinear pharmaco kinetics Model :

الحركية الدوائية غير الخطية تشير إلى أن سلوك الحركية الدوائية مستقر وبالمقارنة مع النمط الخطي للحركية الدوائية فإن أي تغير في طريقة إعطاء الـدواء قـد يـؤدي إلى تأثير واضح على الـ Auc .

تحدث عادة الحركية الدوائيـة غـير الخطيـة عندمـايكون هنـاك اسـتقرار في طـرق إستقلاب الدواء الرئيسية وهذا يؤدي إلى نقص تصفية الدواء في الجرعات العالية أكـثر من الأزدياد المتناسب للـ Auc ويزداد الـ Auc أيضاً عندما تقل فترة التريب الوريـدي ، وينجم ذلك عن التصفية البطيئة عند وصول تركيز الدواء في البلازما إلى ذروته وهـذا مانشـاهده كثـيراً في الفلوريوراسـيل وربمـا يعـود إلى الإسـتقرار في انقلابـه إلى الديهدروفلورويوراسيل Dihydro flourouracil بواسـطة أنظيـم Dihydrouracil Dehydro genase ولقد لاحظ العالم Schaaf أن مضاعفة جرعة الفلوريواسـيل مـن ٧,٥ ملـغ إلى ١٥ ملغ / كغ (وريدي ودفعة واحدة) يزيد الـ Auc بنسبة ١٣٥٪ ولهذه الخاصة غير الخطية في الحركية الدوائية التي يتمتع بها الفلورويوراسيل فإنه كثير الإستخـدام بطـرق علاجية متنوعة .

وبالمقابل فإذا كان إمتصاص الدواء (أو إعـادة امتصاصـه مـن الأنـابيب الكلويـة مستقراً ففي هذه الحالة زيادة جرعة الدواء تؤدي إلىزيادة أقل مـن الزيـادة النسـبية في Auc وهناك أمثلة عديدة للأدوية المضـادة للسـرطان ذات الحركيـة المستقـرة فالميلفالان

Mclphalan يمتص من الجهاز الهضمي وكذلك السيسبلاتين الذي يتميز باستقرار في إعادة إمتصاصه من الأنابيب الكلوية .

تبدلات حركية الدواء داخل جسم المريض interpatient pharmacokinctics variability :

إن التبدلات في حركية الدواء داخل جسم المريض قد تنجم عن إختلافات وراثية في إستقلاب الدواء أو عن إضطرابات مكتسبة كما أن مريض السرطان قد يعاني من إضطرابات في وظائف الكبد والكلية بالإضافة لتشوهات أخرى قد تؤثر على حركية الدواء ولقد لوحظ أن الإضطرابات في حركية الدواء الناجمة عن أسباب وراثية تترافق بازدياد خطر الإصابة ببعض الأمراض الخبيثة .

إن الفهم الدقيق للتبدلات في الحركية الدوائية التي تحدث داخل جسم المريض له أهمية كبيرة في إختيار العلاج المثالي المضاد للسرطان والتبدلات بامتصاص الدواء يمكن إهمالها في حالة تناول الدواء عن طريق الفم بالرغم من أن هناك أدوية عديدة تستخدم فموياً مثل الكلورأمبيوسيل chlorambucil المستخدم في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن والميلفالان Mclphalan المستخدم في ورم النقي المتعدد .

أما التغيرات في توزع الدواء Durg Distribution قد تنجم عن تبدلات في حجم الجسم أو بتغير النسبة مابين الشحوم وكتلة الجسم كاملة وهذه الحالة الأخيرة قد تؤثر على توزع الأدوية المنحلة في الدسم والتي تشمل كل مضادات السرطان الطبيعية ومشتقاتها وأكثر حالات التغير في التوزع مشاهدة هي تأخر تصفية الميثوتركسات الناجم عن تراكم الدواء في سائل الحبن أو انصباب الجنب .

إن الكثير من مرض السرطان يعانون من اضطراب في وظائف الكبد أو من نقائل كبدية التي تترافق عادة مع سوء التغذية ومن المعروف أن كثير من الأدوية المضادة للسرطان تستقلب أو تفرز بواسطة الكبد وكل هذه العوامل يجب أن تؤخذ بعين الإعتبار عند اختيار العلاج الكيميائي وعند اختيار الجرعة الدوائية إلا أن اضطراب

إستقلاب الدواء في الكبد من الصعب أن نتوقعه فبعض المرض الذين لايعانون من ارتفاع البيليروبين ولكن هناك إنخفاض في الألبومين في المصل يمكن أن يتعرضوا لزيادة في سمية الدواء نظراً لنقص في إزالته بواسطة الكبد لذلك فإن علاج هؤلاء المرضى يجب أن يكون بجرعات أقل للأدوية التي تستقلب في الكبد لتجنب السمية الزائدة ، بالمقابل فإن اضطراب وظائف الكلية يترافق بزيادة تصفية الدواء بواسطة الكلية وهذا مثبت خاصة في الكاربوبلابين حيث تتناسب تصفية الدواء الكلوية مع مستوى الكرياتين وبالتالي يمكن تعديل جرعة الدواء وفقاً لذلك .

فرضية نورثون ـ سيمون The Northon - Simon hypothesis :

في كثير من الأحيان يعتمد علم الأورام على ظاهرة التراجع في حجم الورم كاستجابة للمعالجة الكيميائية المضادة للسرطان وقد تكون هذه الاستجابة في بعض الحالات النادرة الكبيرة بحيث نصل للهجوع التام (وقد يكون مكافئاً للشفاء) إلا أنه في غالب الأحيان يكون الهجوع غير تام في الدرجة و المدة مؤدياً إلى تحسن الأعراض وإطالة أمد الحياة .ولقد دأب العلماء في السنوات الأخيرة بإجراء الأبحاث لمعرفة كيفية حدوث هذا الهجوع وكيفية حدوث الإستجابة للمعالجة الكيميائية وفي عام ١٩٧٠ وفي المعهد الوطني للسرطان National cancer institute طور العالمان سيمون ونورثون اسلوباً حسابياً لنمو الورم وتراجعه معتمدين على النمط الأسي في النمو (Skiper - schabel model) بالنسبة للإبيضاض وعلى نمط كومبيرتس للنمو بالنسبة لباقي الأورام ولقد تمكن العالمان سيمون ونورثون من إيجاد تفسير لفشل المعالجة الكيميائية في إحداث الشفاء ولايجاد حججاً على أفضلية إعطاء المعالجة الكيميائية لإحداث الهجوع ثم تكثيف هذه المعالجة بعد الوصول للهجوع التام .

نمط سكيبر ـ سكابيل The Skipper - Schable Model :

إن أول مفهوم أساسي لنمط النمو الورمي وطريقة الإستجابة للمعالجة الكيميائية كان النمط اللوغاريتمي لموت الخلايا (log - kill model) الذي طور بواسطة العالمان

سكيبر وسكابيل وهذا النمط يتمتع بأهمية تاريخية كبيرة ويعتمد على ملاحظة أن خلايا الإبيضاض / L1210 / في الفئران تنمو وفق علاقة أسية منذ فترة الزرع وحتى وفاة الفأر وفي هذا النمط من النمو لاتتغير كثيراً مقادير النمو وزمن الدورة (cycle time) بنمو الورم بما يؤدي إلى زمن تضاعف ثابت غير معتمد على الحجم الأولي للورم . لنفرض مثلاً أن الزمن اللازم لـ ١٠٠ خلية لتصبح ٢٠٠ خلية هو ١١ ساعة فإن الزمن اللازم لتحول ١٠٠٠ خلية إلى ٢٠٠٠ خلية هو ١١ ساعة أيضاً وهذا المبدأ صحيح بالنسبة إلى أي زيادة ثابتة أي أنه إذا كان الزمن اللازم لتحول $١٠^{٤}$ خلية إلى $١٠^{٥}$ خلية هو ٤٠ ساعة فإن الزمن اللازم لتحول $١٠^{٥}$ خلية إلى $١٠^{٦}$ خلية هو ٤٠ ساعة أيضاً وعندما يعالج ورم ينمو وفق هذا النمط بالمعالجة الكيميائية فإن الخلايا التي تقتل بهذه المعالجة هي واحدة وليست لها علاقة مع حجم الورم البدئي يعني أنه إذا أدت جرعة ما إلى اقلال عدد الخلايا الورمية من $١٠^{٦}$ إلى $١٠^{٥}$ فإن هذه الجرعة سوف تؤدي لاقلال عدد الخلايا من $١٠^{٤}$ إلى $١٠^{٣}$ وكل من هذه المثالين يمثل النمط اللوغاريتمي لموت الخلايا الذي يعني (٩٠٪) نقص في عدد الخلايا وفي معظم الأدوية السرطانية فإن زيادة الجرعة سوف يؤدي لزيادة في موت الخلايا بالإضافة إلى أن استخدام أكثر من دواء سوف يؤدي لتضاعف عدد الخلايا الميتة . مثال : إذا كانت جرعة ما لدواء (أ) تؤدي لإنقاص عدد الخلايا لـ ٩٠٪ وجرعة مامن الدواء (ب) تؤدي لإنقاص عدد الخلايا لـ ٩٠٪ ، فإن الدوائين أ و ب سوف يؤديان لقتل ٩٠٪ من الـ ٩٠٪ أي ٩٩٪ من الخلايا وهذا يعني أنه إذا استخدمت عدة أدوية بجرعات كافية في سرطان صغير الحجم فإن عدد الخلايا المتبقية سوف يكون ضيئلاً وبالتالي لزيادة امكانية الشفاء .

ويبدو من الضروري جداً اختبار النتائج المذكورة سابقاً كما فعل سكيبر وذلك من خلال التجارب السريرية وإن إستخدام المعالجة المتممة الكيميائية Adjuvent

chemotherapy عند المريضات بسرطان الثدي وفي حال وجود عقد إبطيه مصابة يعتبر مثالاً جيداً فمنذ عام ١٩٦٠ اثبت العالم Green span أن المعالجة بالمشاركة الدوائية يمكن أن تؤدي لتراجع الكثير من الحالات المتقدمة لسرطان الثدي وكان أفضل هذه المشاركات دراسة هي CMF (سيكلو فوسفاميد ـ ميثوتركسات ـ فلوريوراسيل) مع أو بدون الفنكرستين والبريدنيزون هذه المشاركة اكتشفت من قبل العالم COOPER وأدى استخدامها إلى تراجع ٣٤ ـ ٦٨ ٪ من حالات سرطان الثدي المتقدمة وإلى هجوع تام في ٣ ـ ١٩٪من الحالات وهذه الاستجابة استمرت لـ ٦ ـ ١١ شهر .

في سرطان الثدي مرحلة أولى ومرحلة ثانية ، إذا تم استئصال الورم البدئي والعقد الإبطية إما بالجراحة أو الجراحة والأشعة معاً وكانت كل الفحوص الشعاعية والسريرية تشير إلى عدم وجود أي بقايا أو نقائل ورمية ولكن بالمتابعة لفترات زمنية طويلة وجد أنه المريضات اللاتي عولجن فقط بالإستئصال الجراحي دون المعالجة الكيميائية ٣٠٪ منهن فقط تماثلن للشفاء و ٧٠٪ من الحالات كان هناك نقائل مجهرية والتي سوف تتظاهر سريرياً إذا تركت دون معالجة وكانت المشاركة الدوائية CMF هي من أول المشاركات التي إستخدمت لمعالجة الحالات المبكرة من سرطان الثدي وساهمت هذه المشاركة في زيادة فترة الهجوع التام وفي زيادة معدل الحياة ففي الدراسة التي اجريت في ميلان كان معدل الحياة لـ ١٠ سنوات ٤ و ٣١٪ في الحالات التي لم تعالج بالمعالجة الكيميائية الداعمة بينما كان معدل الحياة لـ ١٠ سنوات ٤ و ٤٣٪ عند المعالجات بالـ CMF ولمدة سنة كاملة .

المشاركة CMF إذاً أثبتت فعاليتها ولكن كان من المتوقع أن تكون هذه المشاركة أكثر فعالية أي أن هناك اختلاف مابين النظرية والخبرة التجريبية سبب هذا الاختلاف قد يكون إيقاف المعالجة المبكر أما السبب الآخر لفشل المعالجة هو أن بعض الخلايا قد تكون مقاومة للأدوية المستخدمة في المشاركة والشفاء الحقيقي لايمكن حدوثه إلا بغياب الخلايا المقاومة للمعالجة وأفضل طريقة لتحقيق ذلك هو بدء المعالجة باكراً

عندما يكون حجم الورم صغيراً جداً وربما في بدء التحول للخبث حيث تكون الخلايا في هذه المرحلة حساسة جداً للمعالجة أما المقاومة فتحدث فيما بعد من هذا المفهوم السابق يبرز سؤلان هامان :

١ ـ كيف نتمكن من تشخيص الورم بشكل مبكر لكي يعالج ويكون الشفاء ممكناً ؟

٢ ـ في أي وقت تحدث المقاومة الدوائية خلال نمو الورم ؟

حركية الخلية الورمية Tumor cellular Kinetics :

بعد حدوث الإنقسام مباشرة فإن الخلية الناجمة إما أن تكون بالمرحلة G_1 أو بالمرحلة G_0 وفي هذه الحالة وفي حال غياب الإضطرابات الوراثية فإن الخلية الجسمية الطبيعية تحوي على العدد المضاعف من الصبغيات 2N ويمكن لهذه الخلية أن تدخل في المستقبل في مرحلة تركيب الـ DNA أما إذا لم تدخل في هذه المرحلة فإنها تعتبر في المرحلة G_0 .

مرحلة تركيب الحمض النووي S تستمر من ١٢ ـ ٢٤ ساعة وفيها يجب أن يتضاعف الـ DNA الموجود في الخلية من 2N إلى 4N وبالرغم من وجود بعض الخلايا في حالة الراحة في هذه المرحلة وتدعى (So) ويكون محتوى هذه الخلايا من الـ DNA مابين 2N و 4N .

وعندما يتضاعف عدد الصبغيات فإن معدل تركيب DNA يبدأ بالتناقص بشكل كبير وتدخل الخلية في المرحلة التالية وهي G_2 والتي تنتهي بمرحلة الإنقسام M وهي المرحلة الأقل مدة في دورة حياة الخلية حيث تستمر ساعة واحدة أمادورة حياة الخلية تتزواح مابين ٢ ـ ٤ أيام .

بعد الإنقسام تواجه الخلية ثلاث احتمالات الأول الدخول بدورة إنقسام أخرى أي بالمرحلة G_1 وتعتبر من الخلايا التكاثرية في هذه الحالة .

في حالة الأورام الخبيثة ٥ ـ ٢٠٪ من الخلايا تكون في المرحلة S في أي وقت من نمو الورم أما الخلايا التكاثرية فتشكل ٢٠ ـ ٣٠٪ .

الإحتمال الثاني هو دخول الخلية بالمرحلة G_0 أي الخلايا غير التكاثرية وهي خلايا لاتنقسم على الرغم من وجود إمكانية لدخولها في دورة الإنقسام في حال وجود التنبه المناسب (مثل إستخدام الإستروجين في حالة سرطان الثدي) اما الإحتمال الثالث ، فهو موت الخلية .

المقاومة للمعالجة الدوائية Drug Resistance :

إن أول دواء له تأثير دوائي ضد بعض الأمراض الخبيثة تم إكتشافه واستخدامه سريرياً بعد نهاية الحرب العالمية الثانية ورغم أنه إعتبر بداية المعالجة الكيميائية إلا أنه كان هناك حالات من المجموع السريري ولوحظ أيضاً أنه غالباً ماينكس الورم ويصبح غير مستجيباً للمعالجة الكيميائية .

خلال الخمسينات استطاع عدد من الباحثين إثبات بعض التبدلات الكيميائية الحيوية في الخلايا المقاومة للمعالجة كسوء النقل عبر الغشاء الخلوي أو تغير في الهدف داخل الخلية الذي يعمل عليه الدواء كما أثبتت الدراسات حديثاً أنه يمكن لأي دواء مضاد للسرطان أن تتشكل ضده المقاومة من قبل الأنواع المختلفة للسرطان وتعتبر المقاومة للدواء أحد التحديات الأساسية التي تواجه إيجاد معالجة كيميائية شافية .

الأسس البيولوجية للمقاومة الدوائية biological Basis of drug Resistance :

إن من المناسب أن نتسائل عن المنشأ الحيوي للمقاومة الدوائية ولماذا تتشارك بشكل دائم تقريباً مع الحالة الورمية ، ولقد ظل المنشأ الحيوي لمقاومة الجراثيم للصادات مصدراً للجدل والنقاش حتى جاءت الدراسة التجريبية للعالمين لوريا وديلبورك Luria and Delburg حيث أثبتا أن المقاومة في الجراثيم تنشأ عن الطفرة ولقد أثبت العالم Law أيضاً أن الخلايا اللمفاوية الخبيثة المزروعة في الفأر لها القدرة على إيجاد مقاومة ضد دواء الميثوتركسات كما توفرت حديثاً عدة أدلة على أن منشأ هذه المقاومة هووراثي وينجم عن الطفرة Mutation .

المقاومة الدوائية الناجمة عن حركية الخلية :

بالإضافة للمقاومة الوراثية فإن الخلية يمكن أن تكون أقل حساسية للدواء في موقع مامن دورة إنقسامها ففي حالة الدواء الذي يعمل على مرحلة محددة من دورة حياة الخلية مثل مرحلة تركيب الـ DNA فإنه يمكن للخلية ألا تتأثر بالمعالجة الدوائية إذ لم تدخل في مرحلة تركيب الـ DNA خلال فترة التعرض للدواء وأكثر من ذلك فإن الخلية التي تكون في المرحلة G_0 فإنها قد لاتتأثر بكثير من الأدوية المضادرة للسرطان ويطلق على هذه الحالات المذكورة السابقة المقاومة الحركية Kinetic Resistancc ، ولكنها ظاهرة مؤقتة بشكل عام فإذا استمر تركيز الدواء عالياً لفترة طويلة فعندئذ يمكن أن تمر كل الخلايا بالمرحلة التي يعمل عليها الدواء وبالتالي تتعرض لتأثيره وكذلك الخلايا في المرحلة G_0 يمكن أن تتعرض لمنبه يدخلها في دورة الإنقسام وبالتالي تصبح حساسة للمعالجة الدوائية إذا كانت وراثياً حساسة لهذه المعالجة .

الآلية الكيميائية الحيوية للمقاومة الدوائية Biochemical Mechanism of Drug Resistance :

إذا توفرت المعلومات عن آلية عمل الدواء فإنه يمكن عندئذ أن نتعرف على أي تغيير يحدث داخل الخلية التي تميل لإضعاف قدرة الدواء على إحداث تأثيره القاتل للخلية ولكي يستطيع الدواء بشكل عام إحداث تأثيره القاتل على الخلية فإنه يجب أن يتم نقله عبر الغشاء الخلوي وقد يحتاج أيضاً عندئذ لتنشيطه داخل الخلية ثم بعد ذلك يرتبط مع أهداف داخل الخلية ثم تحدث الأذية الخلوية وقد تكون هذه الأذية قاتلة للخلية ولكن ذلك يعتمد إلى حد ما على قدرة الخلية علىترميم الأذية الناجمة عن الدواء وإن المقاومة الدوائية يمكن أن تنجم عن أي تغيير في إحدى أو جميع العمليات المذكورة سابقاً ، والتي سوف نستعرضها فيما يلي بشيء من التفصيل :

١ - سوء نقل الدواء عبر الغشاء الخلوي :

بالرغم من أن هناك بعض الأدوية التي لها القدرة على الدخول إلى داخل الخلية بواسطة

الإنتشار المنفعل passive difusion ، إلا أن هناك الكثير مـن الأدوية المضـادة للسـرطان تحتاج إلى النقل عبر الغشاء الخلوي لكي تتمكن من الدخـول إلى الخلية حيث يكـون للـدواء في هـذه الحالـة تركيباً كيميائياًيشـابه المستقلبات الطبيعية وبالتـالي يمكـن أن يستخدم نفس جهاز النقل الـذي تسـتخدمه هـذه المستقلبات وهـذه العملية تتضمـن ارتباط الدواء مع مستقبل بروتيني على غشاء الخلية ثم ينتقل هذا المركـب عـبر الغشـاء ويتحرر الدواء ويدخل لداخل الخلية فإذا حدث تغير بنية المستقبل البروتيني أو كـان هناك نقص في كمية هذا المستقبل على غشـاء الخليـة فـإن عمليـة نقـل الـدواء إلى داخـل الخلية تسوء وهذا يؤدي إلى تركيز منخفض للدواء داخـل الخلية وقـد لايصـل هذا التركيز إلى الحد الذي يـؤدي إلى إحـداث التأثـير الدوائـي القـاتل للخليـة وأشـهر الأمثلة على ذلك هو دواء الميثوتركسات والخردل الآزوتي .

وهناك آلية جديدة للتغير في النقل داخـل الخليـة تم التعـرف عليهـا حديثاً وهـي زيادة إفراز الدواء من قبل الخلية بعد وصوله إليها وهذا ما نشـاهده عنـد الخلايـا الـتي تتميز بالمقاومة المتعددة للدواء .

وسوف نستعرضها بشيء من التفصيل فيما بعد .

٢ - نقص في تنشيط " تفعيل " الدواء داخل الخلية : reduced intracellular activation

إن العديد من الأدوية المضادة للأورام وخاصة مركبات البيورين والبريميدين تحتاج لأن تتحـول إلى نيكليوتيـدات قبـل أن تسـتطيع إحـداث تأثيرهـا الدوائـي ، وبمـا أن النيكليوتيدات يصعب نقلها عبر الغشاء الخلوي فـإن الـدواء بعـد دخولـه للخليـة يتـم تفعيله بواسطة أنزيمات خاصة داخل الخلية فإذا حدث أي نقص في هذه الأنزيمات فإن ذلك يؤدي إلى نقص في تأثير الدواء على الخليـة وأشـهرالأمثلة علـى هـذه الآليـة هـي ٦ـميركابتوبورين ـ cytosin arabinoside و فلوروبوراسيل وإن زيـادة تركـيز الـدواء داخل الخلية لايمكن أن يعاوض هذا النقص في تفعيل الدواء .

٣ - تغير أو زيادة في كمية الأهداف التي يعمل عليها الدواء داخل الخلية
Altered or increased amount of intra cellular traget

إن الكثير من الأدوية المضادة للأورام تعطي تأثيرها الدوائي السام للخلية بواسطة ارتباطها ببعض الأنزيمات الهامة وتبطل من فعاليتها والمثال الهام على هذه الآلية هو الميثوتركسات الذي يثبط أنزيم tetra hydro folates فيمنع تركيب الثيميدين والبورين مما يؤدي إلى توقف تشكل الـ DNA والخلايا التي تبدي مقاومة للميثوتركسات قد تظهر ازدياد في كمية هذا الأنزيم .

٤ - زيادة في قدرة الخلية على الترميم increased Repair Capacity

إن الكثير من الأدوية المضادة للسرطان تؤدي إلى حدوث الأذية الخلوية بأي طريق وذلك بإحداث تغيير في تركيب الـ DNA وبالقابل فإن الخلية ترد على هذه الأذية بآلية معقدة يتم فيها ترميم الـ DNA والخلايا التي تبدي مقاومة للأذية التي تحدث هذه للأدوية تظهر استطاعة أوقدرة زائدة على الترميم وذلك باستبدال الجزء العلوي في السلسلة النووية بجزء آخر مركب حديثاً .

المقاومة الدوائية المتعددة Multiple- Drug Resistance :

في السنوات القليلة الماضية تم التعرف على آلية مهمة جداً للمقاومة الدوائية حيث بين العديد من الباحثين في السبعينات من هذا القرن أن الخلايا الورمية التي تبدي مقاومة لمجموعة دوائية تظهر مقاومة واضحة للعديد من الأدوية المضادة للسرطان التي لاتنتمي لتلك المجموعة الدوائية وفي عام ١٩٧٦ استطاع العالمان جوليان ولنيك أن يثبتا أن هذه المقاومة تحتاج لوجود وسيط على سطح الخلية وهو عبارة عن بروتين يدعى p-glycoprotein ويعمل هذا البروتين كمضخة تخرج المواد السامة للخلية من داخلها إلى المحيط الخارجي للخلية وهذا البروتين يوجد بالعديد من الخلايا الطبيعية ولكن بتراكيز منخفضة وعلى مايبدو أن الكثير من الخلايا الورمية لها القدرة على انتاج كميات كبيرة من هذا البروتين إما بزيادة تركيبه أو بتقوية الشيفرة الوراثية genes coding الخاصة بـ p-glycoprotein .

يتوضع قسم من هذا البروتين على الوجه الداخلي للغشاء الخلوي وهناك عدة مواقع للإرتباط بمركبات مختلفة ثم يتم نقلها باستخدام ATP خارج الخلية وأكثر هذه المركبات شيوعاً هي المركبات المشتقة من الطبيعة ، القلويدات النباتية والصادات .

التعديل الكيميائي الحيوي للمقاومة الدوائية Biochemical Modulation of drug Resistance :

لقد كان من المتوقع أن كلما زادت المعرفة عن آلية المقاومة الدوائية كلما استطعنا إيجاد طريقة علاجية تستطيع التغلب على هذه الآلية وبالتالي تكون أكثر فاعلية إلاأن ذلك بقي توقعاً نظرياً أما من الناحية العملية فإن إيجاد مثل هذه الطريقة التي تتغلب على المقاومة الدوائية كان صعباً للغاية . لقد جرت العديد من المحاولات التجريبية لتحسين نقل الدواء لداخل الخلية أو لتثبيط الترميم الخلوي للأذيات ولقد أثبتت التجارب أن هذه المحاولات يمكن أن تزيد من الإستجابة للدواء إلا أن محاولة تطبيق هذه التجارب سريراً واجه صعوبات متعددة ربمالأن المقاومة الدوائية السريرية متعددة الأسباب والعوامل ، وبعض هذه العوامل لم تفهم بشكل جيد حتى الآن وبعضها الآخر لم يتم التعرف عليه .

لقد استطاع العالم TSURO أن يبرهن مخبرياً أن حاصرات الكالسيوم Calcium chanal blocking مثل الفيراباميل Verapamil بتركيزه العلاجي يمكن أن تثبط عمل البروتين p-glycoprotein ، وبالتالي تمنعه من تأثيره الخافض لتركيز الدواء داخل الخلية وهذا الإكتشاف شجع العلماء على استغلاله سريرياً إلا أنه وجد أن هناك أنواع من البروتين المذكور سابقاً بعضها يتأثر بحاصرات الكالسيوم والآخر لايتأثر كما أن الجرعة المطلوبة من دواء الـ Verapamil لها سمية عالية ، وتجري الدراسات السريرية للتأكد من قدرة حاصرات الكالسيوم على عكس المقاومة الدوائية المتعددة . وهناك أبحاث أخرى لإكتشاف مواد مثبطة لتأثير البروتين المسمى p-Glyco protein وليس لها آثار جانبية شديدة .

والطريقة العلاجية الأخرى التي يتم بها تعديل المقاومة الدوائية هو استخدام حمض الفولنيك Folinic acid مع الفلوروبوراسيل فلكي يعطي الفلوروبوراسيل تأثيره الدوائي لابد من أن يتحول إلى نيكليوتيد يرتبط مع أنزيم thymidylate synthetase وقوة هذا الإرتباط تزداد بشكل ملحوظ إذا إزداد تركيز الـ Reduced Folate داخل الخلية كما وجد أيضاً إن استخدام الفلوروبواسيل مع حمض الفولينك يزيد من معدل الإستجابة وقد يكون ذلك لوجود عدد من الخلايا الورمية المقاومة للفلوروبوراسيل ويتم تعديل هذه المقاومة باستخدام حمض الفولينيك مع الفلوروبوراسيل .

المعالجة الكيميائية المتممة أو الداعمة
Adjuvent Chemotherapy

بالتعريف : هي إعطاء المعالجة الكيميائية بعد استئصال الورم البدئي بشكل تام ودون وجود أي بقايا ورمية .

وهي طريقة تم الوصول إليها بعد عدة إكتشافات تجريبية مابين الخمسينات والستينات من القرن الحالي حين بينت التجارب أن هناك تناسباً عكسياً مابين الإستجابة للمعالجة الكيميائية في الحالات المبكرة أما في الحالات المتقدمة فإن الإستجابة ضعيفة جداً . كل هذه التجارب شجعت على إيجاد المعالجة الكيميائية المتممة .

ثم بعد ذلك بدأت عدة دراسات سريرية لتحديد فائدة هذه المعالجة في سرطان الجهاز الهضمي والرئة والثدي وفيما عدا سرطان الثدي فإن النتائج كانت مخيبة للآمال وكان يعتقد أن السبب يعود إلى استخدام أدوية غير فعالة ثم فيما بعد وفي العقدين الماضيين تم استخدم أنواع عديدة من الأدوية الفعالة في تجارب سريرية ومخبرية وتم الحصول على معلومات أساسية تتعلق بالمعالجة المتممة وبالرغم من أن النتائج كانت مشجعة في بعض الحالات مثل ورم ويلمز وسرطان الثدي إلا أنه في معظم السرطانات الصلبة لم تكن النتائج بحجم الآمال التي عقدت عليها .

المعالجة المتممة الحديثة Neo - Adjuvent chemotherapy :

تستحق الذكر هنا حيث عرفت لأول مرة عام ١٩٨٢ وسميت المعالجة الكيميائية البدئية primary chemotherapy وهي إعطاء المعالجة الكيميائية قبل المعالجة الموضعية في الأورام المتقدمة موضعياً ، وسوف نستعرض محاسن ومساوىء هذه المعالجة فيما بعد وفي بحث مستقل .

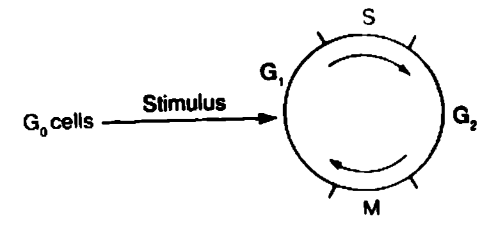
إنه من المهم أن نلاحظ أن معظم الدراسات السريرية والمخبرية اختبرت فعالية

المعالجة الكيميائية المتممة بعد الإستئصال الجراحي علماً بأن المفاهيم الأساسية لهذه المعالجة يمكن أن تطبق بعد المعالجات الموضعية الأخرى مثل المعالجة الشعاعية .

المفاهيم العامة للمعالجة الكيميائية المتممة General concept of Adjuvent chemotherapy :

أ - حركية الخلية : **cell kinetics**

إن الفهم الشامل لحركية الخلية ولتكاثر الخلايا البدئية يعتبر من الأسس الهامة لفهم المعالجة الكيميائية المتممة ومنذ اكتشاف دورة حياة الخلية عام ١٩٥١ تعاقبت الأبحاث



شكل رقم ٢ يبين دورة حياة الخلية

المتعددة التي سلطت الضوء على حركية الخلية وتتألف دورة حياة الخلية من عدة أطوار وهي طور التركيب S - طور مابعد التركيب G_2 - طور الإنقسام M وطور الراحة G_1 (طور مابعد الإنقسام) ، أما الطور G0 فيتكون من خلايا غير تكاثرية ولكن تحت التنبيه المناسب يمكن أن تتكاثر بالإنقسام الخلوي .

معظم التجمعات الخلوية تتكون من خلايا تكاثرية وأخرى غير تكاثرية ولكن تحت تأثير بعض المنبهات يمكن لبعضها أن تصبح تكاثرية بينما الباقي لايتأثر بالمنبهات وتبقى بحالة غير تكاثرية وإن نسبة الخلايا التكاثرية بالنسبة للعدد الكلي للخلايا يدعى (Growth Fraction) .

إن الخلايا الجذعية (Stem cell) هي الخلايا ذات القدرة غير المحدودة على التكاثر وهي توجد في النسج السليمة وتشير الدراسات على تواجدها في النسج الخبيثة أيضاً وفي هذه الحالة يمكن أن تهاجر لتشكل النقائل ولقد أثبتت الدراسات المخبرية

على أنه في الأورام الخبيثة نسبة قليلة جداً من الخلايا أقل من ١٪ تكون خلايا جذعية أو (clonogenic) .

ب ـ نمو الورم وموت الخلايا : Tumor Growth and Death

قام الباحثون وخاصة من المعهد الجنوبي للبحوث والمعهد الوطني للسرطان على زراعة خلايا إبيضاض الدم (L1210) في الفئران ثم وصلو إلى الملاحظات التالية :

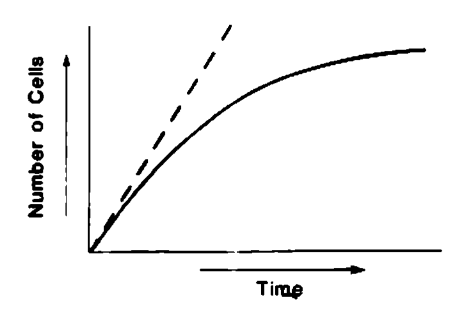
١ ـ أن نسبة مئوية ثابتة تقريباً من الخلايا الخبيثة تموت بعد جرعة معينة من الدواء الفعال .

٢ ـ أن خلية واحدة خبيثة كافية لأن تؤدي للموت .

٣ ـ أن هناك علاقة مابين الجرعة والإستجابة من قبل الخلايا الورمية تجاه دواء معين فعال .

٤ ـ نتيجة المعالجة النهائية تتأثر بعدد الخلايا الورمية .

إن الـ Growth Fraction بالنسبة للخلايا الإبيضاضية في هذه التجربة يكون ١٠٠٪ وبالتالي فإن نمط النمو في هذه الحالة يكون أسياً بينما في الكثير من الأورام عند الإنسان والحيوان تأخذ نمطاً آخراً للنمو وهونمط كومبيرتس وعلى عكس النمط



شكل رقم ٣ يبين أنماط نمو الورم (الخط المستمر نمط كومبيرتس والخط المقطع النمط الأسي)

الأسي الذي يكون فيه الـ Growth Fraction ثـابت أمـا في نمـط كومبيرتس يـزداد الـ Growth Fraction حتى يصل إلى قيمته الأعظمية عندمـا يبلـغ حجـم الـورم ٣٧٪ مـن حجمه الأعظمي .

إن الدراسات المخبرية المختلفة افترضت عدة مفـاهيم أخرى فيمـا يتعلق بتطـور ونمو الورم منها :

١ ـ بزيادة تقدم الورم يقل الـ Growth Fraction وتقـل أيضـاً حساسـية الـورم للأدويـة المضادة للإستقلاب بينمايزداد زمن التضاعف .

٢ ـ بتقص كتلة الورم فإن الـ Growth Fraction للبقايا الورمية يزداد .

٣ ـ الأورام التي تنمو بسرعة أكثر حساسية للمعالجة الكيميائية .

٤ ـ المعالجة الكيميائية فعالة في الأورام الصغيرة والمنتشرة أكثر من الأورام الصلبة ذات الحجم الكبير .

لقد بين العالم سكيبر أن زمن التضاعف ذو قيمة ثابتة إلا أنه من المهم أن نعـرف أن زمن التضاعف لايعكس تماماً معدل تكاثر الخلايا فمثلاً من الممكن أن يكون للورم معدل عالي من ضياع الخلايا (Cell loss) وقد يترافق بمعدل عالي للتكاثر وبالتالي فإن زمن التضاعف لايتناسب مع الخلايا الناتجة عن التكاثر ولذلك فإن الأورام بطيئة النمـو لاتعني أن لها Growth Fraction منخفض وهذا مايعكس أحياناً الإسـتجابة غـير المتوقعـة لبعض الأورام ذات الزمن الطويل للتضاعف .

جـ ـ الأدوية : drugs

بالرغم من إننا سوف نستعرض خصائص الأدوية المضادة للسرطان في بحث مفصل إلا أنه من المهم أن نذكر هنا أن أحد العوامل الهامة في فعالية المعالجة الكيميائية المتممة هو إنتقاء الدواء المضاد للسرطان فالعديد من هذه الأدوية تعمل على طور معين مـن دورة حياة الخلية أما بعض الأدويـة الأخـرى فتؤثـر علـى الخلايـا التكاثريـة وغـير التكاثريـة ولذلك فإن تأثير الدواء وسميته يتأثر بشكل ملحوظ ليس فقط بكـون الخليـة حسـاسة

لهذا الدواء وإنما بدورة حياة الخلية ايضاً .

إن من الضروري أن نلاحظ أن فعالية الدواء في المعالجة المتممة لايعتمد على فعاليته في معالجة الحالات المتقدمة من الورم وإنما بشكل عام يمكن القول أن الأدوية الفعالة في المعالجة المتممة تميل عادة لأن تكون فعالة في الحالات الورمية المتقدمة والأدوية المستخدمة في المعالجة المتممة يجب أن تكون قادرة على السيطرة على النقائل البعيدة ويجب أن تمنع النمو الموضعي للورم أيضاً .

العوامل التي تؤثر على الإستجابة Factors influencing Response :

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على الإستجابة في المعالجة الكيميائية تم التوصل إليها من خلال التجارب المخبرية على الحيوانات وسوف نستعرضها فيمايلي:

١ ـ عوامل متعلقة بالورم :

كماذكرنا سابقاً فإن من أهم مبادىء المعالجة الكيميائية المتممة هي العلاقة العكسية مابين عدد الخلايا الورمية والإستجابة للمعالجة الكيميائية ولقد افترضت الدراسات المختلفة أنه :

آ ـ هناك علاقة عكسية بين نسبة الشفاء وكتلة الورم في وقت إجراء العمل الجراحي .

ب ـ أن هناك تناسب طردي مابين حجم الورم ونسبة الإصابة بالنقائل البعيدة .

ج ـ هناك علاقة مباشرة مابين حجم الورم عند إجراء العمل الجراحي وإمكانية الشفاء باستخدام المعالجة الكيميائية المتممة ولكن من المهم أن نذكر أن الأورام المختلفة نسيجياً لاتنتقل إلى البعد بنفس النسبة فبعض الأورام الكبيرة مثل (الميلانوم B 16) قد تشفى بالجراحة فقط أو بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية بينما بعض الأورام الأخرى وبنفس الحجم لاتشفى وبأي وسيلة علاجية .

٢ ـ الجرعة الدوائية : Dose

إن الجرعة الدوائية أو كثافتها (الجرعة في واحدة الزمن) لها أهية كبيرة في الإستجابة للمعالجة الكيميائية للأورام المتقدمة أو المتممة ولقد أثبتت الدراسات المخبرية المختلفة أهمية إعطاء الدواء بجرعته الأعظمية وإن أي إنقاص من هذه الجرعة سوف يؤدي إلى

الإقلال من تأثير الدواء فمثلاً في السرطانة الغدية للثدي عند الفئران فإن إنقاص جرعة السيكلوفوسفاميد والـ CCNU إلى ٣٣٪ في المعالجة المتممة يؤدي إلى إنخفاض معدل الشفاء من أكثر من ٨٠٪ إلى أقل من ٥٠٪ ويقلل من معدل حياة الحيوان أيضاً .

٣ ـ المشاركة الدوائية أو استخدام دواء واحد :

لقد أثبتت التجارب على أن إستخدام المشاركة الدوائية أكثر فعالية من إستخدام دواء وحيد ولكن فعالية هذه المشاركة تتعلق أيضاً بمعدل التكاثر في الورم وفعالية كل دواء على حدة وطريقة إعطاء المشاركة الدوائية .

٤ ـ نمط إعطاء الدواء Schedule of drug Administration :

يمكن أن تعطى المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي أو بعده ويمكن أيضاً أن تعطى هذه المعالجة قبل أو بعد المعالجة الشعاعية إلا أن معظم الدراسات والتجارب المخبرية أثبتت على أن الجراحة هي العلاج الموضعي الأساسي كمابينت هذه الدراسات على فعالية المعالجة الكيميائية المتممة إذا أعطيت بعد ٥ أيام من العمل الجراحي ، بينما بينت بعض الدراسات الأخرى على الفائدة الكبيرة الناجمة عن إعطاء المعالجة المتممة قبل العمل الجراحي .

أما معدل الحياة فيمكن أن يتأثر بوقت إعطاء المعالجة الكيميائية (قبل الجراحة ـ بنفس وقت الجراحة ـ بعد الجراحة) ، كما لوحظ أن هذه المعالجة الكيميائية والفواصل الزمنية فيمابين الجرعات تؤثر على فعالية المعالجة الكيميائية المتممة .

٥ ـ المقاومة الدوائية Drug Resistance :

إن المقاومة الدوائية من العوامل المهمة المؤثرة على فعالية المعالجة الكيميائية المتممة وهذه المقاومة يمكن أن تكون مؤقتة أو دائمة .

المقاومة المؤقتة :

وتنجم عن الخصائص التكاثرية للخلية التي تقلل من حساسية الخلية الورمية للدواء أو تنجم عن نقص فيزيولوجي في تعرض هذه الخلية للدواء أماالمقاومة الدائمة فهي التي تنجم عن الطفرة وقد تكون هذه المقاومة لدواء وحيد أو لعدة أدوية .

سمية المعالجة الكيميائية الداعمة Toxicity of Adjuvent therapy :

إن السمية الناجمة عن المعالجة الكيميائية المتممة قضية هامة جداً إذ تبين أن هذه السمية هي أحد العوامل التي تحد من جرعة الدواء (Dose limiting Factor) وهل الفائدة الناجمة عن هذه المعالجة تستحق أن يكون الثمن هو السمية الزائدة ؟

وبالرغم من أن معظم الآثار الجانبية للمعالجة الكيميائية هي آثار عابرة وجيدة التحمل من قبل المريض " تساقط الشعر - اضطرابات هضمية - تثبط نقي العظم " .

ولكن يمكن حدوث الآثار المزمنة " مثل السمية على العضلة القلبية " وكذلك يمكن أن تترافق هذه الآثار بالوفاة وبزيادة امكانية حدوث السرطانات الأخرى إذ أثبتت العديد من الأدوية المضادة للسرطان قدرتها على إحداث سرطان في الحيوانات أما عند الإنسان فلقد أظهرت عدت دراسات حول المعالجة المتممة أن هناك زيادة في امكانية حدوث أورام خبيثة أخرى .

ففي سرطان الثدي سجل العالم " فيشر Fisher ٢٧ حالة ابيضاض دم في ٥٢٩٩ مريضة عولجت بالمعالجة المتممة حوالي ٠,٥٪ بالأنظمة العلاجية الحاوية على L-Phenylalamine Mustard وعدة دراسات أخرى تثبت زيادة إمكانية حدوث ابيضاض دم في المعالجة المتممة وباستخدام أدوية أخرى مثل ثيوتيبا (thiotep) — سيكلوفوسفاميد - كلورامبيوسيل والخردل الآزوتي .

وفي النهاية نؤكد على أن معرفة سمية المعالجة وطرق التغلب عليها لايمكن أن تهمل وخاصة في المعالجة الكيميائية المتممة .

المعالجة الكيميائية المتممة بعد العمل الجراحي مباشرة perio preative therapy :

إن الوقت المناسب لإعطاء المعالجة المتممة لايزال غير معروفاً إلا أن معظم الباحثين يفضل إعطاء هذه المعالجة بعد ٤ أو ٦ أسابيع من العمل الجراحي وأن إعطاء هذه المعالجة الكيميائية المتممة بعد العمل الجراحي مباشرة يواجه عدة صعوبات منها :

آ - الآثار الجانبية السمية الحادة للأدوية المضادة للسرطان يمكن أن تزيد من الاختلاطات

التالية للعمل الجراحي كالانتان والألم الشديد .

٢ ـ تأخر في شفاء الندبة الجراحية ويمكن أن يتأثر ذلك بنوع الدواء المستخدم .

٣ ـ هذا النوع من المعالجة يتطلب تعاوناً تاماً مابين اخصائي الأورام والجراح ويحتاج لعناية تمريضية خاصة وذلك مايصعب تحقيقه في كثير من الأحيان .

وبالرغم من كل هذه الصعوبات إلا أن هناك تجارب سريرية عديدة أجريت لإظهار فائدة هذه المعالجة ومن هذه الدراسات الدراسة الاسكندنافية حول المعالجة المتممة بعد العمل الجراحي مباشرة في سرطان الثدي حيث استخدم في المجموعة الأولى من هذه الدراسة السيكلوفوسفاميد ولمدة ٦ أيام أما المجموعة الثانية فلم تعطى أي علاج ولوحظ أن هناك تحسن في الفترة الزمنية الخالية من النكس في المجموعة التي أعطيت المعالجة بالسيكلوفوسفاميد .

وفي دراسة اسكندنافية أخرى جرى مقارنة استخدام معالجة بالمشاركة الدوائية وبعد العمل الجراحي مباشرة أو استخدام هذه المعالجة لمدة سنة كاملة عند المريضات بسرطان الثدي في حال إصابة العقد الأبطية ولقد لوحظ إزدياد في الفترة الزمنية الخالية من النكس Relaps - Free survival في المجموعة المعالجة لمدة سنة كاملة أما إعطاء المعالجة الكيميائية المتممة بعد العمل الجراحي مباشرة في الأورام الأخرى مثل سرطان الرئة غير صغيرة الخلايا Non Small cell lung cancer وسرطان الكولون فلم تبدي أي تحسن بالنتائج وبالرغم من أن هناك أدلة واضحة على الفائدة السريرية للمعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي مباشرة إلا أنها تحتاج لدراسات سريرية أخرى لتحديد الأدوية المؤثرة ولإظهار فعالية هذه المعالجة .

المعالجة الكيميائية المتممة البدئية " أو المعالجة الحديثة " Neo - Adjuvent chemotherapy :

المعالجة البدئية عادة ماتستخدم في معالجة سرطانات الأطفال الصلبة ولقد أصبح استخدامها أكثر شيوعاً في سرطانات الكبار في الوقت الحاضر وفائدة هذه المعالجة

ليس فقط السيطرة على النقائل المجهرية بل وعلى الورم البدئي أيضاً ولقد أثبتت عدة تجارب سريرية على زيادة معدل الشفاء بالمقارنة مع المعالجة المتممة التالية للعمل الجراحي أما العوامل المؤثرة على فعالية هذه المعالجة فهي نفسها المؤثرة على المعالجة الداعمة بشكل عام ومن الفوائد الأخرى لهذه المعالجة السيطرة على الورم البدئي وبالتالي يمكن أن تكون الجراحة محافظة والمعالجة الشعاعية بحدود ضيقة وهذا مهم جداً في أورام الرأس والعنق والساركومات حيث تكون النتائج التجميلية والوظيفة للمعالجة أفضل .

والفائدة الأخرى أيضاً هي أن إعطاء الدواء قبل العمل الجراحي يؤمن توزع جيد لهذا الدواء إذ تكون الأوعية المغذية للورم سليمة وغير متعرضة للأذية الشعاعية والجراحية .

ويمكن أيضاً أن تزيد الأدوية المستخدمة في المعالجة الكيميائية قبل إعطاء المعالجة الشعاعية من حساسية الخلية للأشعة .

وأخيراً يمكن لهذه الطريقة العلاجية تقييم التأثير الحيوي والتشريحي المرضي للمعالجة الكيميائية على الورم بعد استئصاله جراحياً .

ـ أما الآثار الجانبية لهذه الطريقة من المعالجة فهي :

١ ـ زيادة سمية المعالجات التالية .

٢ ـ في حالة عدم مقدرة المعالجة الدوائية على إحداث تراجع للورم فيمكن أن يكون هناك نمواً زائداً للورم غير ملاحظ سريرياً .

٣ ـ عدم الإستفادة من زيادة حركية النقائل المجهرية بعد العمل الجراحي وبالتالي تكون أكثر حساسية للمعالجة الكيميائية .

وبالرغم من هذه المساوىء فإن المعالجة البدئية تبشر بالأمل الكبير في نجاح المعالجة للعديد من الأورام الصلبة .

فائدة مثبتة ومحددة	فائدة ممكنة	لايوجد فائدة أكيدة
سرطان الثدي	سرطان الرئة صغير الخلايا (Sclc)	سرطان البنكرياس
أورام الخلايا المولدة في المبيض ovarian germ cell tumor	سرطان الرأس والعنق	سرطان المعدة
الغرن العظمي osteosarcoma	سرطان الرئة غير صغير الخلايا (Nsclc)	سرطان عنق الرحم
سرطان الكولون والمستقيم	ساركوما النسج الرخوة	الميلانوم
سرطان الشرج	سرطان المثانة	سرطان الخصية
سرطانات الأطفال (ويلمز ايوينغ - ورم الأرومات العصبية والغرن العضلي المخطط)	سرطان المري	

جدول رقم (٤) يبين دور المعالجة الكيميائية الداعمة في السرطانات الصلبة عند الإنسان.

المعالجة الكيميائية بالمشاركة Combination Chemotherapy

بدأت المعالجة الكيميائية خلال الحرب العالمية الثانية وكنتيجة لتجارب العلماء كودمان Goodman ـ وينتروب Wintrobe ودامیشیك Dameshek في معالجة داء هودجكن باستخدام دواء Mechlore thamine وفي السنوات العشر التالية عولج الكثير من الأورام الخبيثة وبعدة أدوية ولكن النتائج كانت مخيبة للآمال والإستجابة للمعالجة كانت مؤقتة ، هذا العهد من المعالجة الكيمايئية كان يقوم على فرضيات تفسر آلية عمل الأدوية المتوفرة آنذاك والتي كان معظمها غير فعال إذا استخدم بمفرده وإذا استخدم مع أدوية أخرى فيترافق ذلك مع سمية زائدة للمعالجة ولقد أطلق العالم Devita على هذه المرحلة من المعالجة الكيميائية اسم المرحلة التجريبية (period of empiricim) ثم دخلت المعالجة الكيميائية بعد ذلك مرحلة التجريب المستنير (enlightened empiricism) (١٩٦٠ ـ ١٩٧٥) .

تميزت هذه المرحلة بدراسات العالم سكيبر وزملاؤه عن المعالجة الكيميائية ونمو الورم والتي أضافت كثيراً من المعلومات عن حيوية الورم ووضعت الأسس النظرية للمشاركة الدوائية وباستخدام هذه المبادىء أصبح من الممكن نظرياً إحداث الهجوع التام بالمعالجة الكيميائية بالمشاركة كما أن التحسن الملحوظ في معدل الحياة في حالات ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وداء هودجكن كان أحد نتائج هذه المرحلة .

إن من المبادىء الأخرى لإستخدام المشاركة الدوائية هي الإستفادة من الفروق الكيميائية الحيوية مابين الخلية السليمة والخلية السرطانية وفي هذه المرحلة أيضاً توصل العالم sartorelli لأحد الأسس الهامة للمشاركة الدوائية ألا وهو مفهوم التعاضد Synergism مابين الأدوية المختلفة التي تعمل على طرق استقلابية مختلفة أو أنها تعمل على مواقع مختلفة من نفس الطريق وتتعاون هذه الأدوية على تثبيط انتاج العناصر الخلوية الهامة بالتالي لموت الخلية وبتطور الأسس الحيوية الكيميائية للمشاركة الدوائية

تم التوصل لعدة آليات لعمل هذه المشاركة منها :

١ - القفل المتتالي Sequential blockade : أو تثبيط أنزيمين أو أكثر التي تلعب دور الوسيط في إنتاج المستقلبات الخلوية الهامة ومثال على هذه الآلية هي المشاركة مابين الهيدروكسي يوريا hydroxyurea (المثبط لخميرة Ribonu cleotide reductase) ودواء الستيارابين ara c المثبط لخميرة (أنزيم) DNA polymerase .

٢ - القفل المتزامن Concurrent blockade : أو تثبيط طريقين متوازيين لتركيب المستقلبات الهامة .

٣ - التثبيط المتمم complementary inhibition : أو التداخل مع عمليتين كيميائية حيوية مرتبطتين ومثال عليها استخدام دواء daunorubicin ودواء (ara-c) المثبط لخميرة DNA polymerase في أبيضاض الدم الحاد غير اللمفاوي وهي عملية تداخل مابين عملية تركيب وترميم الحمض النووي DNA .

إن الأنظمة العلاجية التي اعتمدت على هذه الآليات لم تؤدي إلى إيجاد مشاركات ناجحة على الرغم من أن المشاركة مابين الستيارابين (ara-c) ودواء 6-thioguanine في علاج الإبيضاض الحاد غير اللمفاوي كانت من المشاركات الناجحة التي اعتمدت على تلك الآليات (قبل استخدام مركبات الأنثراسيكلين) .

المفاهيم الحديثة للمشاركة الدوائية :

إن المفاهيم المهمة التي ساهمت في وضع أسس المعالجة بالمشاركة الدوائية هي المقاومة الدوائية للخلايا الورمية والتي سوف نتعرض لها في بحث قادم في هذا الكتاب إلا أنه يمكن القول باختصار أن هذه المقاومة الدوائية للخلية الورمية لوحظت منذ سنوات طويلة ولقد حاول العالمان كولدي وكولدمان أن يفسرا ملاحظتهما للتغير الحيوي الكيميائي الذي يجعل الخلية أقل حساسية للمعالجة الكيميائية التي كانت فعالة في وقت سابق وفي أبحاثهما الحديثة وضع هذان العالمان مفاهيم جديدة تصف بشكل أوضح المقاومة الدوائية ومن هذه المفاهيم هي العلاقة مابين المقاومة الدوائية ونمو الورم

حيث لوحظ أنه في المراحل المبكرة للورم تكون نسبة الخلايا المقاومة ضئيلة وكلما زاد نموالورم وبالتالي عدد الخلايا الورمية ازدادت نسبة الخلايا المقاومة للدواء وهذه المفاهيم اعتمدت على الإفتراض القائل أن وجود المقاومة الدوائية يعتبر سبباً هاماً لفشل المعالجة الموجهة ضد الورم وكلما تمكنا من التخلص المبكر من الخلايا الحساسة للمعالجة كلما قلت نسبة حدوث المقاومة الدوائية وبالتالي يمكن زيادة نسبة الشفاء .

هذه المفاهيم والملاحظات السريرية قادت العالمان كولدي وكولدمان إلى إيجاد مشاركات دوائية فعالة حيث تقل نسبة المقاومة الدوائية باستخدام أدوية متعددة كل واحد من هذه الأدوية يعمل بآلية مستقلة ويمكن أن نشير هنا إلى ملاحظة العالم Frei حول استخدام الأدوية غير المتشابهة بالسمية nou overlaping toxicity التي تعتبر من الأسس الهامة لنجاح المشاركة الدوائية الموجهة لعلاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال حيث أشار إلى أن الأدوية المختلفة في آلية التأثير وفي السمية يمكن أن تعطي تأثيراًمتعاضداً Synergistic effect .

أما الأدوية ذات السمية الواحدة فلا يمكن استخدامها مع بعض إلا بعد انقاص الجرعة وبالتالي تكون الإستجابة ضعيفة ولقد اعتمد هذا المفهوم في معظم المشاركات الدوائية إلا إنه يتم حديثاً إعطاء الأدوية وبجرعات كاملة على الرغم من تأثيراتها الجانبية الخطرة على المريض كوسيلة حديثة فعالة في المشاركة الدوائية وسوف نستعرضها في بحث قادم .

يمكن أن نلخص فترة التجريب المستنير enlightined empiricism هي الفترة التي تم فيها تطوير الأسس العلمية للمشاركة الكيميائية حيث تم التوصل لعدة مبادىء اشتقت إما من خصائص الأدوية المستخدمة أو من حيوية الورم وبشكل عام يمكن القول أن الأدوية المستخدمة كانت تتداخل مع عملية تشكل الـ DNA أو تعمل على تثبيط تركيب النيكليوتيدات والأدوية التي تستخدم في المشاركات الدوائية يجب أن تكون فعالة إذا استخدمت بمفردها ويجب أن تعمل بآليات مختلفة وليس لها سمية

متشابهة أو مشتركة ومن المبادىء الهامة الأخرى هو انتقاء أدوية تعمل بشكل متعاضد.

أما هدف انتقاء هذه الميزات في الأدوية المستخدمة هو زيادة معدل موت الخلية الورمية في وقت يكون حجم الورم فيه صغيراً وذلك لزيادة معدل الشفاء ومن المبادىء الهامة التي استندت على حركية الخلية هو إعطاء الأدوية بفترات مختلفة وذلك لقتل الخلايا الورمية التي تدخل في الأطوار المختلفة لدورة حياة الخلية .

ويمكن أيضاً إعطاء الدواء بشكل متزامن مع الطور الذي تكون فيه الخلية أكثر حساسية للدواء ويمكن أن نطلق على العهد الذي يمتد من عام ١٩٧٥ وحتى وقتنا هذا اسم **عهد التجربة العلمية Scientific empiricism** وتميز هذا العهد بالمفاهيم التي توصل إليها العالمان Dainon و Cadman من مفاهيم علمية عن التعاضد الحيوي الكيميائي التي ساهمت في تطوير المشاركات الكيميائية وقد بين هذان العالمان على أن هناك طريقين استقلابيين الأول وهو البدئي وهو عبارة عن تثبيط الطريق الإستقلابي ويحدث داخل النواة بواسطة تثبيط أحد نواتج الإستقلاب بإبطال عمل أنزيمين وبشكل متتالي وإن استخدام مثبطين غير متنافسين يؤثران على أنزيم واحد أو تثبيط طريقين استقلابيين يؤديان إلى ناتج واحد يؤدي لمستوى عال من التثبيط أولزيادة تحول الدواء إلى شكله الفعال .

أما الطريق الثاني وهو الطريق الثانوي ويدعى **تثبط الجزيئات الكبيرة Macro Molecule inhibition** ويتضمن تثبيط تشكل الـ DNA ويمكن أن نلخص هذا البحث بمايلي إن المشاركة الكيميائية قد تطورت من التجربة إلى إسلوب علاجي علمي ومفاهيم هذه المشاركة نتجت عن دراسات وتجارب على مدى سنين عديدة وأهم مبادىء المشاركة الدوائية :

١ ـ التعاضد الكيميائي الحيوي

٢ ـ حركية الخلية الورمية

٣ ـ موت الخلية الجزئي Fractional cell kill

٤ ـ الجرعة الدوائية

٥ ـ تركيز الجرعة والجرعة والكلية

٦ ـ عدم وجود سمية مشتركة للأدوية المستخدمة

٧ ـ استخدام عناصر دوائية فعالة

٨ ـ المقاومة الدوائية للخلية الورمية

٩ ـ عدم استخدام عناصر دوائية لها مقاومة متشابهة non - cross - Resistant agents

١٠ ـ إنقاذ المريض .

عوامل النمو الدموية

Hematopoitic Growth Factors

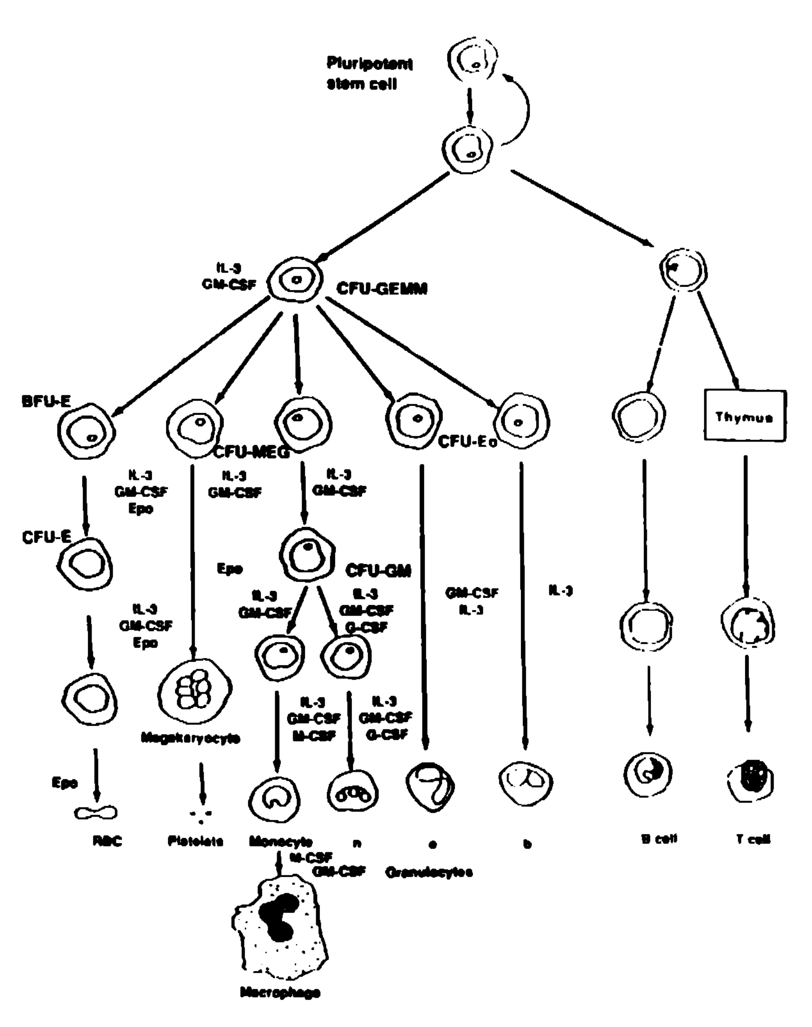
وهي عبارة عن بروتينات سكرية Glyco protein تنضم تطور الخلايا الدموية وتلعب حديثاً دوراً هاماً في معالجة الأورام بالرغم من حداثة استخدامها السريري إلا أنها تمكنت من تحسين نتائج المعالجة الكيميائية وذلك لدورها في الإقلال من تثبيط نقي العظم الناتج عن هذه المعالجة وسوف نستعرض في هذا البحث بشيء من التفصيل هذه العوامل وآلية تأثيرها واستخداماتها السريرية .

لمحة عامة :

إن الرواد الأوائل من الباحثين استطاعوا أن يثبتوا قدرة الخلايا الدموية السلفية progenitor hematopoitic cell على انتاج خلايا دموية وبدرجات مختلفة من النضج ولقد لوحظ أنه عند الفأر الذي تلقى جرعة شعاعية قاتلة وعند زرع نقي العظم له بأنه يمكن أن تتشكل مجموعات خلوية ومستعمرات colonies في طحال هذا الفأر وهذه المستعمرات تشابه نسيجياً الجزر الخلوية الصغيرة من الخلايا الدموية وبدرجات مختلفة من النضوج .

عدد الخلايا التي تستطيع أن تكّون مثل هذه المستعمرات تدعى الواحدات المكونة للمستعمرة (Colony Forming Units (CFUs وبشكل عام فإنه كل ١٠° خلية منواة محقونة تؤدي لتشكل مستعمرة colony تظهر عادة في الطحال وفي تجارب تالية تم إثبات أن هناك عوامل قابلة للإنحلال يمكن أن تنبه الخلايا في نقي العظم لإنتاج المستعمرات الخلوية ، فمثلاً عند زراعة الخلايا في نقي العظم في الأوساط الحاوية على الأغرة (agar) فإنه يمكن أن تتشكل المستعمرات الخلوية (كل واحدة مكونة من أكثر من ٥٠ خلية) وتكون الخلايا المحببة هي المسيطرة لذلك تسمى الواحدات المكونة للخلايا المحببة (Colony Forming Units (CFUs وكذلك الواحدات المكونة

للخلايا الوحيدة النواة والبالعـات (CFU - M) Colony Forming Unit - Moncyte - Macrophage والواحدات المكونة للخلايا الحمراء Colony Forming Unit - Erythro cytes وأطلق عليها جميعاً العوامل المنبهة للمستعمرات Colony Stimulating Factors (CSF) أو عوامل النمو الدموية وهي العوامل التي تحث على تشكل الخلايا الدموية في المختبر وفي داخل الجسم .



شكل رقم ٤ يبين التداخلات مابين عوامل النمو الدموية

التـثريب الوريـدي المستمر لعوامـل النمــو الدمويـة الإنســانية Continous infusion of (rh GM - CSF)

هناك عدة دراسات أجريت لدراسـة تأثير إعطـاء العوامـل المنبهـة للمستعمرات (rhGM - CSF) عن طريق الوريـد وللاحظـة التغـيرات الدمويـة الـتي حدثـت وفي هـذه الدراسات تم حقن الحيوان بهذه العوامل وبتثريب وريدي مسـتمر لمـدة ٧ ــ ١٠ أيـام وبجرعة (١ إلى ٢ × ١٠ ^٧^ وحدة) كل يوم ولمدة ٧ أيام وكانت النتيجـة هـي زيـادة كبيرة (أكثر بـ ٧ مرات من القيـم الوسـطية قبـل الحقـن) في عـدد الكريـات البيـض ودراسة نقي العظم أظهرت زيادة في الخلوية وتحدث هذه الزيـادة في الكريـات البيـض في اليوم ١ ـ ٣ من بدء العلاج ويستمر خلال مدة إعطاء الدواء وتشـمل الزيـادة كـل أنواع الكريات البيض على الرغــم مـن أن أكـثر الكريـات البيـض زيـادة هـي محبـات الحامض أما الصفيحات الدموية فلا يطرأ عليها أي تبدل ولقـد أثبتـت عـدة دراسـات على أنه يمكن ملاحظة ارتفاع الكريات الشبكية في بعض الأحيان .

إعطاء عوامل النمو الدموية (rh CM - CSF) حقناً تحت الجلد :

لقد أثبتت الدراسات الحديثة على أن إعطاء (rh GM - CSF) حقناً تحــت الجلـد يؤدي إلى زيادة واضحة في عدد الكريات البيض والجرعة الدوائية تتراوح مـابين ١ إلى ١٠ ميكرو غرام / كغ إما كجرعة وحيدة أو مقسمة على دفعتـين في اليـوم والواحـد ولمدة تتراوح مابين ٧ و ١٤ يوم ولوحظ أن التأثير الدوائي في هذه الحالة يمـاثل التأثـير الناجم عن إعطاء الدواء بالتثريب الوريدي المسـتمر إلا أنـه لوحـظ ارتفـاع فـوري في عدد الصفيحات الدموية عند الحيوانات في حالة الحقن تحت الجلد وتفسير هذا الفــرق بين طريقتي الحقن لايزال يحتاج للدراسة كما أن تحمل الدواء عند إعطاءه تحـت الجلـد جيد مع ارتكاسات جلدية موضعية قليلة .

- تأثير الـ (rh GM - CSF) على الصورة الدموية في حالة المعالجة الكيميائية المترافقة مع زرع نقي العظم :

هناك العديد من الباحثين قاموا بدراسة تأثير عوامل النمو (rh GM - CSF) على الحيوانات بعد تعرضها لجرعات عالية من المعالجة الكيميائية مع أو بدون زرع نقي العظم ومن هؤلاء الباحثين العالم Nienhuis وزملاؤه حيث أجرى دراسة هامة حول إعطاء عوامل النمو في زرع نقي العظم عند الحيوانات وقد تم في هذه الدراسة إعطاء عوامل النمو بطريقين :

أ - إعطاؤها على عدة أيام قبل وبعد الزرع .

ب - إعطاؤها فقط بعد إجراء الزرع .

إن عملية زرع نقي العظم تسبق بتشعيع كامل الجسم Total body irradiation حيث يتم إعطاء ١٢٠٠ راد تعطى بمعدل ١٢ راد / بالدقيقة وبعد ذلك يتم حقن الحيوان من ٢ - ٥ × ١٠ ^٨ خلية / كغ ثم يخضع حيون للعناية المركزة بعد ذلك .

في الحيوانات التي عولجت بعوامل النمو (rh GM - CSF) يرتفع تعداد المعتدلات إلى ١٠٠٠ كرية / مم٣ في اليوم الثامن أو التاسع بعد الزرع بينما عند الحيوانات التي لم تعطى عوامل النمو فإن ذلك يحتاج إلى ١٧ - ٢٤ يوم .

أما أهم الآثار الجانبية الملاحظة عند إعطاء عوامل النمو فهي انخفاض البومين المصل وذمة في الأطراف - الإسهال وانخفاض بوتاسيوم المصل وجميعها تتراجع بعد إيقاف الدواء .

الدراسات السريرية لاستخدام عوامل النمو عند الإنسان :

لقد تم خلال السنتين الماضيتين انجاز مجموعة من الدراسات السريرية عن استخدام عوامل النمو عند الإنسان وفي هذا البحث سوف نستعرض بعض هذه الدراسات التي بحثت في تأثير درجة الأمان لهذه العوامل كما بحثت في التوجهات المستقبلية لاستخدام هذه العوامل :

أ- عوامل النمو (rh GM - CSF) في عوز المناعة المكتسب (AIDS) :

العالم غروبمان (Groo pman) كان أول من جرب استخدام عوامل النمو عند ١٦ مريض من مرضى الأيدز المصابين بنقص في الكريات البيض حيث تلقى هؤلاء المرضى أولاً جرعة وريدية من عوامل النمو ثم بعد ٤٨ ساعة تم إعطاء هذه العوامل على مدى ١٤ يوم وبتريب وريدي مستمر وبجرعة بدئية ١,٣ × ١٠ ^٣^ وحدة / كغ في اليوم ثم تزاد تدريجياً حتى ٢ × ١٠ ^٤^ وحدة / كغ .

ولقد بينت هذه الدراسة على أن عوامل النمو (rh GM - CSF) يمكن أن تؤدي لزيادة في الكريات البيض وهذه الزيادة معتمدة على الجرعة الدوائية .

أما الآثار الجانبية فهي حمى بسيطة - الآلام العضلية - التهاب الوريد والتوهج Flushing ومن هذه الدراسة تم الاستنتاج إلى إن عوامل النمو (rh GM - CSF) فعالة حيوياً في رفع الكريات البيض للطبيعي في مرض الايدز وأنها جيدة التحمل أما بالنسبة لنقي العظم فيلاحظ زيادة في الخلوية بعد إعطاء هذه العوامل وبشكل خاص يلاحظ ارتفاع الحمضات أما الخضاب والصفيحات والشبكيات فلا تتغير خلال المعالجة .

إن إعطاء عوامل النمو في مرضى متلازمة عوز المناعة المكتسب أثبت أنه قادر على تصحيح النقص الوظيفي في المعتدلات والدراسات قائمة لتقييم الفائدة السريرية من هذه الخاصية في مرضى الايدز .

هناك العديد من الدراسات الحالية تحاول دراسة إعطاء (rh GM - CSF) حقناً تحت الجلد في مرضى الإيدز حيث يتم إعطاء المرضى جرعة يومية تتراوح مابين ٢,٥ وحتى ٨ ميكروغرام لكل غرام من الوزن لمدة ٦ أشهر والنتائج الأولية تشير إلى ارتفاع في الكريات البيض لدى جميع المرضى ولمستوى أكثر بثلاث مرات من مستواها قبل المعالجة خلال الست أسابيع من المعالجة كما لوحظ علاقة هذا الارتفاع في الكريات البيض مع الجرعة المستخدمة .

٢ـ عوامل النمو (rh GM - CSF) في متلازمة عسر التصنع النقوي Myclo dysplastic Syndrom :

في دراسة أجرها العالم vodhanaraj تم إعطاء عوامل النمو (ثماني مرضى مصابين بعسر التصنع النقوي ومعالجين سابقاً بعدة وسائل منها زرع نقي العظم وبالمشاركة الدوائية ara - c + daunorubicin وبأدوية أخرى من مجموعة العوامل المقلونة alkylating agents تم إعطاء الـ (rh GM - CSF) بتريب وريد مستمر ولمدة أسبوعين ثم توقف المعالجة لمدة اسبوعين يكرر العلاج كل ٢٨ يوم أما الجرعة الدوائية فتتراوح مابين ٣٠٠ ـ ٥٠٠ ميكروغرام / م٢ من مساحة الجسم ولقد أظهرت النتائج الأساسية لهذه الدراسة ازدياداً واضحاً في تعداد الكريات البيض ولوحظ ازدياد تعداد الصفيحات والشبكيات أيضاً عند ٣٧٪ من المرضى بحيث استغنى هؤلاء المرضى عن نقل الصفيحات والدم أما دراسة نقي العظم فقد أظهرت ازدياد في الخلوية وتراجع في عدد الأروميات (Blasts) والنتيجة الهامة لهذه الدراسة هي أن الـ (rh GM - CSF) قادرة على تنبيه الأنسجة المكونة للدم بشكل واضح ممايؤدي إلى تحسن الصورة الدموية وفي فترة قصيرة .

٣ـ عوامل النمو (rh GM - CSF) مع المعالجة الكيميائية :

لقد استخدمت عوامل النمو (rh GM - CSF) لتعديل تأثير المعالجة الكيميائية المكثفة على نقي العظم وخاصة باستخدام الأدريامايسين ـ (Ifosfamide (DTIC والميزنا Msna (المشاركة MAIA) . وفي دراسة للعالم Antman استطاع أن يثبت فعالية فزيولوجية لعوامل النمو قبل البدء بالمعالجة الكيميائية وفي هذه الدراسة تم إعطاء المرضى الـ (rh GM - CSF) لزيادة تعداد البيض قبل إعطاء المعالجة الكيميائية ثم بعد ذلك بقليل يتم إعطاء هذه العوامل في الدورة الأولى من المشاركة " MAID " أما بعد الدورة الثانية فلا تعطى عوامل النمو .بمقارنة الدورة التي تم فيها إعطاء عوامل النمو مع الدورة التي لم تعطى فيها لوحظ أن عدد الكريات البيض الكلي أعلى ، وكذلك نسبة المعتدلات وعدد الصفيحات . أما الجرعة في هذه الدراسة فتبدأ من ٤ ميكروغرام /

كغ يومياً بتريب وريدي مستمر وتزداد الجرعة حتى تصل إلى ٦٤ ميكرو غرام /كغ يومياً . أما السمية فكانت احتباس السوائل وحدوث الصمات الوعائية في الدماغ (في الجرعات العالية) وهذه الآثار الجانبية تعود لإرتفاع عدد الكريات البيض ونستنتج من هذه الدراسة أن عوامل النمو (rh GM - CSF) جيدة التحمل بجرعة ٣٢ ميكرو غرام لكل كغ يومياً وتستطيع أن تعدل من نقص الكريات البيض الناجم عن المعالجة الكيميائية .

٤ ـ عوامل النمو (rh GM - CSF) في زرع نقي العظم :

لقد تم تقييم تأثير عوامل النمو الدموية وفي دراسات مكثفة في المعالجة الكيميائية للسرطان مع زرع نقي العظم وفي دراسة للعالم Brandt حيث تم إعطاء (rh GM - CSF) للمرضى المعالجين بزرع النقي وبجرعات عالية من الأدوية التالية BCNU (الكارموستين) ـ سيكلوفوسفاميد والسيسبلاتين (سرطان الثدي ـ الميلانوم) أما الجرعة الـ (rh GM - CSF) فكانت تتراوح مابين ٢ و ٣٢ ميكرو غرام / كغ من وزن الجسم وطريقة الإعطاء بالتريب الوريدي المستمر ولمدة ١٤ يوم تبدأ بعد ٣ ساعات من زرع نقي العظم ، وبالمقارنة مع مجموعة المراقبة لوحظ أن أزدياد عدد الكريات البيض والمحببات أسرع في المجموعة المعالجة بعوامل النمو كما لوحظ أن ازدياد عدد الكريات البيض مرتبط بالجرعة الدوائية لعوامل النمو (rh GM - CSF) و لم يلاحظ أي تأثير على الصفيحات أما الآثار الجانبية الأساسية في هذه الدراسة (rh GM - CSF) فكانت زيادة الوزن ـ الآلام العضلية والوذمة في الأطراف في الجرعات العالية كما لوحظ أن الجرعات المنخفضة كانت جيدة التحمل من قبل المريض وتترافق بشفاء سريع لنقي العظم من التأثير المثبط للأدوية الكيماوية أمامعدل حدوث الإنتانات والوفيات فكان منخفضاً في هذه الدراسة في المجموعة المعالجة بعوامل النمو الدموية كما لوحظ انخفاض السمية (مستوى الكرياتين ـ والبيلوروبين الكلي) ونستنتج من هذه الدراسة على أن عوامل النمو الدموية تساعد على تسريع شفاء نقي العظم من

التأثير المثبط للمعالجة الكيميائية وتقلل من سمية هذه المعالجة على الأعضاء المختلفة .

٥- عوامل النمو الدموية في فقر الدم اللاتنسجي (rh GM - CSF) in aplastic anemia :

على الرغم من أن التفاصيل المتعلقة بهذا الموضوع لاتزال تمهيدية إلا أن هناك مجموعة من الدراسات تقييم عوامل النمو (rh GM - CSF) في علاج فاقات الدم اللاتنسجية المتوسطة والشديدة ففي دراسة للعالم **champlin** تم إعطاء المرضى هذه العوامل بجرعة تتراوح مابين ٤ و ١٦ ميكو غرام / كيلو غرام في اليوم فلوحظ ازدياد المحبيات عند كل المرضى وهبوطها بعد إيقاف الدواء كما لوحظ أن زيادة الوسطية في المحبيات تعادل ١,٤ × $١٠^{٩}$ / ليتر .

المشاركة مابين المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية

Combined Modality Therapy

خلال العقدين الماضيين كان هناك إهتماماً واضحاً في استخدام المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية لتحسين نسبة السيطرة على الورم ومعدل الحياة عند المرضى المصابين بالآفات الخبيثة ، وعلى الرغم من كثرة المعلومات الناجمة عن التجارب والدراسات السريرية العديدة إلا أن الشكل المناسب للمشاركة مابين نمطي المعالجة لايزال غير واضح .

ويهدف هذا البحث إلىتوضيح الأساس النظري لهذه المشاركة وإلى تحليل نتائج الدراسات والنتائج السابقة للبحث عن مداخل جديدة لزيادة فعالية المشاركة . أما المفاهيم العامة التي تعتمد عليها المشاركة فيما بين المعالجة الكيميائية والشعاعية فهي :

١ ـ في الأمراض الخبيثة الجهازية الحساسة للمعالجة الكيميائية مثل داء هودجكن ـ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وسرطان الرئة صغير الخلايا **Small cell lung cancer** عادة مايحدث النكس في أماكن الإصابة البدئية أو في الأماكن التي لايمكن للأدوية دخولها مثل (الجهاز العصبي المركزي و الخصية) ولذلك فإن السيطرة الموضعية **Local control** في هذه المواقع يؤدي لتحسين معدل الحياة كما أن استخدام المعالجة الشعاعية مع المعالجة الكيميائية في هذه الأمراض يوجه نحو الأماكن التي يكون فيها الورم كبيراً والذي يحوي على نسبة عالية من الخلايا المقاومة .

٢ ـ قد يكون سبب الوفاة عند بعض المرضى ناجماً عن فشل المعالجة الشعاعية في السيطرة موضعياً على الورم ، وعند إدخال المعالجة الكيميائية فبالاضافة إلى تأثيرها على حجم الورم لأنها تقتل الخلايا الورمية بآلية مستقلة عن الأشعة وبالتالي تزيد من معدل السيطرة الموضعية فإنها أيضاً يمكن أن تؤدي لزيادة معدل الحياة .

٣ - في الحالات التي يكون فيها الورم موضعاً ظاهرياً (loclizod) فإنه غالباً مايتظاهر سريراً بالنقائل فيما بعد هذا يعود للإفتراض القائل بأن هناك نقائل مجهرية غير مكشوفة سريراً خلال المعالجة الموضعية وبماأن امكانية السيطرة على الورم بواسطة المعالجة الكيميائية تكون أكبر كلماصغر حجم الورم فإن اعطاء العلاج الكيميائي قبل أو بعد العلاج الموضعي يمكن أن يقضي علىالنقائل المجهرية وبالتالي لزيادة معدل الحياة.

إن أهم المفاهيم للمشاركة مابين المعالجة الشعاعية والكيميائية هوأن زيادة السيطرة الموضعية على الورم يؤدي لزيادة معدل الحياة كما أن السيطرة الموضعية على الورم أحد المتطلبات الهامة لشفائه .

في حالات النكس الموضعي القابلة للاستئصال الجراحي يمكن أن يكون معدل السيطرة يتراوح مابين ١٠ و ٨٠٪ للعديد من السرطانات مثل (سرطان الرأس والعنق - جسم الرحم - المثانة - الثدي) . أما أورام الدماغ مثل الأورام الدبقية Glioma فإنها غالباً ماتؤدي للوفاة بسبب فشل السيطرة الموضعية على الورم .

إن الفائدة النظرية للمشاركة مابين المعالجة الشعاعية والكيميائية يمكن أن نستخلصها من فرضية كولدي كولدمان : Goldie - Coldman والتي تنص على أن المقاومة الدوائية أوالمقاومة للأشعة تنشأ بشكل عفوي وبتواتر يعتمد على العدد الكلي للخلايا الورمية القادرة على التكاثر وعلى تواتر الطفرة وبالتالي فإن المشاركة بين نمطين من المعالجة غير المتشابهين بآلية المقاومة non cross - Resistant Modalities يعتبر علاجاً مثالياً .

التفاعلات فيمابين المعالجة الشعاعية والكيميائية :

إن هدف المشاركة مابين الإسلوبين هو تحسين النتائج العلاجية إما بزيادة موت الخلية الورمية أو بالإقلال من سمية النسج السليمة .

لقد قسم العالم ستيل steel تأثير المشاركة مابين المعالجة الشعاعية والكيميائية إلى أربع آليات هي :

١ ـ **التعاون المكاني** Spatial Cooperation ، ويقصد به إذا أخطأ أحد الإسلوبين المرض في موقع محدد يمكن أن يعالج بالإسلوب الآخر وهذه الآلية لاتفترض وجود أي تفاعل مابين العلاجين وكذلك فإن كلاً من العلاجين يعطى بجرعته الكاملة ويتم ذلك بإطالة الفاصل الزمني مابين المعالجة الكيميائية والشعاعية وتستخدم هذه الطريقة في الحالات التي يكون فيها احتمال وجود المرض خارج الساحة الشعاعية كبيراً أو أن هناك منطقة يتوقع أن تفشل المعالجة الكيميائية في السيطرة على المرض فيها مثل (الجهاز العصبي المركزي والخصية في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد) .

٢ ـ **الاختلاف في السمية** Toxicity independance ، ويتم في هذه الآلية المشاركة مابين علاجين فعالين جزيئاً ولكل منهما سمية مختلفة وبالتالي يمكن استخدام كلاً منهما بجرعته الكاملة تقريباً . إن الإفتراض الهام لهذه الآلية هو أن إضافة المعالجة الكيميائية سوف يؤدي لزيادة موت الخلية الورمية أكثر من الجرعات العالية للمعالجة الشعاعية والتي تؤدي إلى أذية الأنسجة الطبيعية ، وبالرغم من أن أكثر حالات السيطرة الموضعية بواسطة استخدام المعالجة الشعاعية والكيميائية تتضمن هذه الآلية إلا أن تأثير المعالجة الكيميائية في زيادة قدرة المعالجة الشعاعية على قتل الخلايا الورمية قد يكون ضئيلاً .

لنفترض أن كتلة ورمية تزن ١٠٠ غ وتحوي على ١٪ من الخلايا القادرة على التكاثر clonogenic cell فإن الجرعة الشعاعية اللازمة للسيطرة على هذا الورم إذا كان حساساً للأشعة هي ٦٠ غري تعطى بـ ٣٠ جلسة إذا أضفنا المعالجة الكيميائية وكان معدل الإستجابة الجزئي عند استخدامها لوحدها ٩٠٪ فإن الجرعة الشعاعية اللازمة للسيطرة على نفس الورم يمكن أن نخفضها لـ ٥٤ غري ويمكن أ، تخفض هذه الجرعة لـ ٤٠ غري فقط في حالة كون المعالجة الكيميائية قادرة على تحقيق الإستجابة التامة

complete Response ومن هنا فإن المعالجة يمكن أن تحسن من السيطرة الموضعية على الورم وبجرعات شعاعية متوسطة . في داء هودجكن وفي دراسات مختلفة تبين أنه في حال عدم وجود كتلة منصفية فإن معدل النكس ينخفض من ١٦٪ إلى ٨٪ عند استخدام المعالجة الكيميائية بنظام (MOPP) مع المعالجة الشعاعية بجرعة ٤٠ غري ويمكن الحصول على نفس النتيجة بزيادة جرعة الأشعة بمقدار ٥ غري عند استخدام هذه المعالجة لوحدها ولذلك فإنه حتى في أكثر الأورام حساسية للمعالجة الكيميائية مثل اللمفوما وسرطان الرئة صغير الخلايا يميل الكثير من أخصائيي المعالجة الشعاعية لإعطاء الجرعة الشعاعية الكاملة في المشاركة مابين المعالجة الكيميائية والشعاعية للوصول لأعلى نسبة من السيطرة الموضعية .

٣ ـ حماية الأنسجة السليمة من الأذية الشعاعية :

في بعض التجارب وجد أن المعالجة الكيميائية تزيد من الجرعة الشعاعية التي تتحملها الأنسجة السليمة فمثلاً وجد أن السيكلوفوسفاميد يزيد من حياة الفئران إذا أعطي قبل تشعيع كامل الجسم بيوم إلى ثلاثة أيام .

٤ ـ تقوية استجابة الورم للمعالجة :

وهذه الآلية تعني أن استخدام أحد الأسلوبين (معالجة كيميائية) يمكن أن يزيد تأثير الآخر (المعالجة الشعاعية) ولذلك فإن المشاركة بين الأسلوبين سوف يؤدي إلى نتائج أفضل من استخدام كل منهما على حدة وهذا المفهوم يجب أن يميز عن زيادة الحساسية sensitization وفي هذه الحالة يكون أحد الأسلوبين غير فعال إذا استخدم لوحده .

آليات التفاعل بين المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية :

هناك عدة آليات ممكنة لتفاعل المعالجة الكيميائية مع المعالجة الشعاعية وتؤدي لتحسين الإستجابة العلاجية وهذه الآليات هي :

١ ـ تعديل انحدار منحنى حياة الخلية وتعديل منحنى الجرعة ـ الإستجابة للمعالجة الشعاعية (Dose - Response Curve) .

٢ ـ تعديل الـ shoulder في منحنى الجرعة ـ الإستجابة وذلك بتثبيط ترميم الأذية الشعاعية تحت القاتلة (sublethal X - ray damage) .

٣ ـ تثبيط ترميم الأذية الشعاعية القاتلة المحتملة potentially lethal damage .

٤ ـ زيادة حساسية الخلايا ناقصة الأكسجة للاشعة بواسطة المعالجة الكيميائية .

٥ ـ منع حدوث خلايا مقاومة .

٦ ـ إحداث التزامن الخلوي cell synchrony ممايؤدي لزيادة الإستجابة الخلوية للمعالجة الشعاعية .

٧ ـ تثبط عودة تكاثر الورم خلال المعالجة الشعاعية المجزأة Fractionated R.T .

٨ ـ إن انقاص حجم الورم بواسطة المعالجة الشعاعية يؤدي إلى توزع أفضل لأدوية المعالجة الكيميائية .

٩ ـ زيادة الحساسية للمعالجة الشعاعية أو الكيميائية وذلك بانقاص حجم الورم وتحسن الأكسجة .

١٠ ـ انقاص حجم الورم بواسطة المعالجة الكيمائية يسمح بزيادة الجرعة الشعاعية وباستخدام ساحات أصغر .

التداخل مابين الفلورويوراسيل والمعالجة الشعاعية :

يؤثر دواء الفلورويوراسيل على تركيب الحمض النووي المنقوص الأوكسجين DNA بواسطة تثبيط أنزيم thymidylate synthetase يودي لانتاج حمض نووي ناقص RNA وذلك بإدخال 5-Flourodine Triphosphate لهذا الحمض .

وفي عام ١٩٥٨ لاحظ العالم Heidelberger لأول مرة أن إعطاء المعالجة الشعاعية مع الفلورويوراسيل يؤدي لتراجع في الخلايا الورمية المزروعة في حيوانات التجربة بشكل أكثر من إعطاء المعالجة الشعاعية لوحدها كما لاحظ العالم vietti أن موت خلايا اللمفوما الخبيثة في الفئران بعد تعريضها لجرعة من المعالجة الشعاعية مع إعطاء الفلورويوراسيل يعتمد على الفترة الزمنية فيمابين الإسلوبين العلاجين فعند إعطاء

الفلورويوراسيل قبل المعالجة الشعاعية بـ ٢٠ ـ ٤٨ ساعة فإنه يقوي من تأثير المعالجة الشعاعية القاتل للخلايا أما التأثير الأقوى فيلاحظ عند إعطاء الفلورويوراسيل بعد خمس دقائق إلى ٨ ساعات من الجرعة الشعاعية ويعتقد أن هذا التأثير المقوي لفعل الأشعة على الخلية بعد إعطاء الفلورويوراسيل مع المعالجة الشعاعية ناجم عن تثبيط في ترميم الأذيات الشعاعية غير القاتلة . كما أثبتت الدراسات الأخرى على أنه يجب أن يبلغ تركيز الفلورويوراسيل في الدم حداً يؤدي لحدوث بعض السمية حتى يؤدي لتغير ملحوظ في انحدار منحنى حياة الخلية للمعالجة الشعاعية (RT survival curve) كما لوحظ أن الفلورويوراسيل يؤثر على كل من الخلية المؤكسجة والخلية قليلة الأكسجة وبالتالي يمكن الإستفادة منه في زيادة حساسية الخلايا قليلة الأكسجة للمعالجة الشعاعية ومن هنا يمكن أن نستنتج أن التأثير المقوي للمعالجة الشعاعية لدواء الفلورويوراسيل يعتمد كلياً على تركيزه في الدم وعلى مدة التعرض له .

يمكن أن تكون المشاركة مابين المعالجة الشعاعية والتشريب الوردي المستمر للفلورويوراسيل فعالة في السيطرة الموضعية على سرطانات المري والشرج كمايمكن أن تكون فعالة في سرطانات المعدة والبنكرياس .

التفاعل مابين المعالجة الشعاعية والسيسبلاتين (cisplatin) :

لقد أثبتت المعلومات السريرية والتجريبية على أن السيسبلاتين يقوي من تأثير المعالجة الشعاعية ففي عام ١٩٧١ لاحظ العالمان zak و drobnik أن الوفيات الناجمة عن تشعيع كل الجسم عند الفئران زادت بإضافة السيسبلاتين كما لوحظ أن إعطاء السيسبلاتين قبل المعالجة الشعاعية يؤدي إلى زيادة انحدار منحنى الجرعة ـ الإستجابة للمعالجة الشعاعية Dose - Response curve ويمكن أن يقوي تأثير المعالجة الشعاعية إذا أعطي بعدها .

ولكن من المهم أن نذكر أن زيادة أذية النسج الطبيعية عند استخدام السيسبلاتين مع المعالجة الشعاعية ناجم عن قتله للخلايا بشكل مستقل وليس عن تقوية تأثير

الأشعة ولذلك فإن الارتكاسات الحاصلة في نقي العظم والجلد والرئة لم تختلف في حالة المشاركة عن تلك التي تحدث في المعالجة الشعاعية لوحدها وأكثر الإستخدامات السريرية لهذه المشاركة في سرطان الرئة صغير الخلايا ـ المثانة ـ وسرطانات الرأس والعنق .

ـ اعتلال العضلة القلبية الناجم عن المشاركة مابين المعالجة الشعاعية والأدرياميسين .

الأذية القلبية هي أحد الآثار المتأخرة للمشاركة مابين المعالجة الشعاعية والأدرياميسين وهذا الأخير دواء مضاد للسرطان يعمل على تثبيط تركيب الـ **DNA** وسميته على العضلة القلبية ناجمة عن تشكل الجذور فائقة الأكسدة **Super Oxide** Radical بواسطة مركب **Doxorubicim - Iron complex** كما برهنت جميع الدراسات في الحيوان والإنسان على أن سمية الأدرياميسين على العضلة القلبية تنجم عن انحلال الألياف العضلية دون التأثير على النسج الضامة أما الأذية القلبية الناجمة عن المعالجة الشعاعية فهي بسبب تأثير الأشعة على النسج الضامة وحدوث التليف المنتشر في هذه الأنسجة وعند مشاركة الأدرياميسين والمعالجة الشعاعية تزداد السمية على العضلة القلبية .

مبادىء المعالجة المناعية ـ معدلات الإستجابة الحيوية

Biologic Response Modifiers - Immunotherapy

إن المعالجة التقليدية للسرطان تشمل على ثلاثة أنماط الجراحة ـ المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية وخلال السنوات القليلة الماضية تم إضافة نمطاً رابعاً ألا وهو المعالجة الحيوية biotherapy وهي لاتشمل فقط مناعة الورم tumor immumologiy وإنما مشتقة أيضاً من الحيوية الجزيئية molecular biology والوراثة .

أما معدلات الإستجابة الحيوية biologic responsemodifiers فهي عبارة عن مركبات حيوية طبيعية يمكن بواسطتها أن نغير من ارتكاس الإنسان للورم وبالتالي تؤدي لحدوث تأثير مضاد للورم .

الانترفيرون Interferon :

وهي عبارة عن عائلة من البروتينات glyco proteins تمتلك تأثيراً مضاداً للحمات الراشحة وللأورام وصفات معدلة للإستجابة المناعية اكتشفت هذه العائلة لأول مرة في عام ١٩٥٧ بواسطة العالمان Isacs و Lindenman خلال تجاربهما على الحمات الراشحة ثم بعد ذلك وخلال ٣٠ سنة من التجارب تم التعرف على تأثيرها الحيوي في معالجة الأخماج والإضطرابات المناعية وبعض الأمراض الخبيثة .

هناك ثلاث أنواع للانترفيرون :

ألفا(∝) ــ بتا (B) وغاما (γ) وتختلف فيما بينها بالتأثير الحيوي والصفات الكيميائية ، وبالرغم من أن الآلية المضادة للأورام للانترفيرون لاتزال غير معروفة إلا أن الكثير من المعلومات تم الحصول عليها عن تأثيره على نمو الخلية . على الرغم من أن هناك أكثر من ٢٢ نوع للانترفيرون إلا أنه حتى وقتنا الحاضر فإن أكثرها استخداماً هو الانترفيرون الفا ـ ٢ أ Interferon ∝ - 2 A والانترفيرون الفا ــ ٢ ب Interferon ∝ - 2 B وكلا النوعين يتمتعان بفعالية تقارب ٢ × ١٠^{٨} وحدة لكل ملغ

من البروتين .

التجارب السريرية الأولية للانترفيرون كانت لتحديد الجرعة القصوى التي يمكن تحملها والسمية والجرعة المثالية واستخدم عند المرضى المصابين بالآفات الدموية الخبيثة وبعض الأورام الصلبة بعد تعرضهم للنكس التالي للعلاجات المختلفة ولوحظ أن أكثر الآثار الجانبية التي تحد من زيادة الجرعة هي الحمى المترافقة مع التعب العام والعرواءات كما لوحظ أن تحمل الدواء يكون أفضل إذا أعطي بالحقن العضلي أو تحت الجلد ولثلاث جرعات اسبوعية (الفاصل بين كل جرعة أقل من ٣ أيام) .

ـ الإستخدامات السريرية :

١ ـ ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة Hairy cell leukemia :

وهو من الأمراض الدموية الخبيثة النادرة يتميز بانخفاض الخلايا الشامل مع زيادة خلوية النقي ووجود الخلايا المشعرة Hairy cell وضخامة الطحال .

في البداية كان العلاج هو استئصال الطحال وفي عام ١٩٨٤ عالج العالم Quesada ٧ مرضى بالانترفيرون الفا بجرعة ٣ مليون وحدة يومياً ولاحظ استجابة تامة عند ثلاثة مرضى وإستجابة جزئية عند الباقي بعد ٨ - ١٢ إسبوع من المعالجة ثم استمر بالعلاج سواء بالجرعة اليومية أو ثلاث جرعات اسبوعياً لمدة ٦ أشهر وهذا مادفع العلماء للاهتمام بعلاج باقي أنواع الأبيضاضات واللمفوما بالانترفيرون .

ثم تتالت التجارب السريرية بعد ذلك باستخدام الانترفيرون المصنع (الفا ـ٢ أ والفا ٢ ب) في علاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة وبجرعة تتراوح مابين ٢ ـ ٣ مليون وحدة يومياً ولثلاث جرعات اسبوعياً ولمدة ٦ أشهر على الأقل ولوحظ أن نسبة الإستجابة تصل حتى ٨٠ ـ ٩٠٪ ومعظم المرضى يحدث لديهم الهجوع الجزئي، ويمكن أن تستمر المعالجة حتى ٨ أشهر أما نسبة النكس بعد إيقاف المعالجة فتتراوح مابين ١٣ و ٤٥٪ والفترة الزمنية الوسطية لحدوث النكس تتراوح مابين ٧ ـ ٢٤ شهر أما الجرعة المثالية للانترفيرون فهي ٢ مليون وحدة / م٢ ثلاث مرات اسبوعياً .

ولاتزال الدراسات العديدة قائمة لمقارنة العلاجات المختلفة مثل مشاركة الانترفيرون واستئصال الطحال أو المشاركة مابين الانترفيرون والعناصر الكيميائية الأخرى مثل (البتوستاتين) .

٢ ـ الابيضاض النقوي المزمن CML :

هناك عدة دراسات سريرية تمت لمعرفة تأثير الانترفيرون في معالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن وبجرعة تتراوح مابين ٣ و ٩ مليون وحدة حقناً عضلياً أو تحت الجلد يومياً أما معدل الإستجابة فيتراوح مابين ٥٠ و ٧٠٪ بعد فترة وسطية ٣ ـ ٤ أشهر ولوحظ أن فترة الهجوع تصل حتى الثلاث سنوات أما مايميز الانترفيرون عن باقي الأدوية الكيميائية بالنسبة لمعالجة (CML) هو أن المرضى المستجيبين للانترفيرون لوحظ أن عند ٣٣ إلى ٥٠٪ منهم اختفاء صبغي فيلادلفيا بعد ٩ أشهر (كفترة وسطية) من المعالجة .

أما الدراسات الحديثة فتحاول تقييم استخدام الانترفيرون الفا وغاما واستخدام الانترفيرون مع الأدوية الاخرى مثل هيدروكسي يوريا و arac (سيتوزين أرابينوزيد) وكلها دراسات تبشر بأمل زيادة معدل الحياة .

٣ ـ اللمفوما Lymphoma :

التجارب السريرية الأولية في معالجة اللمفوما لاهودجكن بالانترفيرون أظهرت فعالية جيدة في بعض الأنواع النسيجية مثل النوع العقيدي قليل الخبث **Low Grade Nodular Lymphoma** وفي اللمفوما الجلدية بالخلايا التائية **T cell lym** بالمقابل لم يلاحظ أي استجابة في اللمفومات عالية الخبث **High Grade Diffuse** المنتشرة وفي ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن . أما الجرعة المستخدمة في علاج اللمفوما فكانت تتراوح مابين ٢مليو وحدة / م٢ و ٥٠ مليون وحدة لكل م٢ ثلاث مرات اسبوعياً وفي الجرعات العالية كان هناك ضرورة لتخفيض الجرعة في معظم الأحيان بسبب الأعراض السمية أما مدة المعالجة تتراوح مابين ٤ و ٣٦ شهر وبمعدل وسطي ١٨ شهر تقريباً ولوحظ أن العوامل التي تساعد على توقع الإستجابة وهو الشكل العقدي نسيجياً وعدم وجود

معالجة كيميائيـة سـابقة وحاليـاً يتـم تقيـم إعطـاء الانترفـيرون مشـاركة مـع المعالجـة الكيميائية إما بشكل مترافق أو كعلاج صيانة .

٤ ـ الداء النقوي العديد Multiple Myeloma :

لوحظ أن المعالجة بالانترفيرون للداء النقوي يمكن أن تؤدي لمعدل استجابة مـابين ١٥ و ٣٠٪ كما أن الجرعة المثالية هي ٢ ـ ٣ مليون وحدة / م٢ يومياً ولثلاث مرات اسبوعياً وإذا استمر العلاج كصيانة لوحظ أن أكثر من ٥٠٪ من المرضـى المستجيبين للمعالجة يبقى المرض لديهم هاجعاً لأكثر من سنة ولوحـظ أن هنـاك زيـادة في معـدل الإستجابة عند مشاركة الانترفيرون والمعالجة الكيميائية .

٥ ـ سرطان الكلية Renal cell carcinoma :

التجارب السريرية الأولية أظهرت أن الانترفيرون يمكن أن يؤدي لمعدل إستجابة ضعيل في سرطان الكلية المنتشر (معدل الإستجابة يتراوح مـابين ٢٠ و ٣٠٪) أمـا الجرعـة فتراوح مابين ٥ ـ ١٠ مليـون وحـدة في اليـوم ومؤشـرات الإسـتجابة هـي استئصال الكلية ـ الحالة العامة الحسنة ـ وجود نقائل رئوية متفرقة ولوحظ أن الإستجابة تحـدث متأخرة بعد تسعة أشهر تقريباً .

٦ ـ الميلانوم Melanoma :

التجارب الأولية في معالجة الميلانوم المنتقل بالانترفـيرون كـانت مخيبـة للآمـال وربمـا كـانت بسبب إستخدام جرعـات قليلـة ولفـترات قصيرة إلا أن التجـارب السـريرية الحديثة باستخدام الانترفـيرون ألفـا وبجرعـات عاليـة ولفـترات أطـول حققـت معـدل إستجابة يتراوح مـابين ٥ و ٢٩٪ (وسـطياً ١٩٪) أمـا الجرعـة المسـتخدمة فكـانت مابين ١٠ـ١٨ مليون وحدة كل يومين وتعطى إمـا عضليـاً أو وريديـاً ولمـدة ٣ إلى ٦ أشهر .

٧ ـ الأورام الأخرى :

يمكن أن يستخدم الانترفيرون في معالجة غرن كابوزي ـ سرطان المثانة وسرطان المبيض الناكس وفي دراسة تم فيها إعطاء الانترفيرون لمعالجة غرن كابوزي المترافق مع الايدز

تبين أن هناك معدل إستجابة يصل حتى ٣٤ إلى ٤٠٪ والجرعة المستخدمة هي ٥٠ مليون وحدة يومياً وتترافق مغ نسبة عالية من الأعراض السمية أما الدراسات الأخرى فأثبتت فعالية الانترفيرون إذا أعطي حقناً موضعياً في المثانة لعلاج الأورام السطحية وكذلك لإعطاءه حقناً داخل البيريتوان في علاج سرطان المبيض المنتشر .

انترلو كين interleukin :

وهي عبارة عن بروتينات تفرز من الكريات البيض وتؤثر على نمو ووظيفة الكريات البيض المختلفة وهناك تسع أنواع للانترلوكن إلا أنه فقط لانترلوكين ـ ٢ . يمكن أن يستخدم في التجارب السريرية وهو يفرز بشكل أساسي من الخلايا T المساعدة وكذلك من الخلايا اللمفاوية في اللوزة والطحال وتأثيره الحيوي يشمل على تقوية الفعل الحال للخلايا T وانتاج باقي أنواع الـ lymphokines مثل الانترفيرون ألفا وعامل تموت الورم Tumor Necrosis Factor وعوامل النمو للخلايا B والخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer cells وفي عام ١٩٨٤ تم انتاج الانترلوكين ـ ٢ ـ بكميات كبيرة تسمح بإجراء التجارب السريرية وبدأت فعلاً الدراسات وتبين على أن إعطاء الانترلوكين يترافق بآثار جانبية وخاصة عندما يعطى بجرعة عالية ١٠,٠٠٠ وحدة / كغ في الساعة بتشريب وريدي مستمر ومن هذه الآثار انخفاض التوتر الشرياني ـ وذمة الرئة ـ زيادة الوزن ـ شح البول إلا أنه لوحظ أن معدل الإستجابة يصل حتى ٣٥٪ في بعض الحالات الخبيثة .

عامل تموت الورم Tumor Necrosis Factor :

اكتشف لأول مرة عند الفئران المحقونة بلقاح BCG ولوحظ أن أخذ المصل من هذه الفئران وحقنها في الفئران المصابة بالساركوما تموت نزفي للورم ومن هنا جاء اسمه عامل تموت الورم ويوجد نوعين عامل تموت الورم ألفا (α) الذي ينتج من وحيدات النوى Monocyte وعامل تموت الورم بتا (β) (وتسمى اللمفوتوكسين Lymphotoxine) وينتج بتنبيه الخلايا اللمفاوية T وتأثيرها الحيوي هو تقوية تأثير بعض

الأدوية الكيمائية ويتداخل مغ الانترفيرون وخاصة غاما والانترلوكين .

أكثر الآثار الجانبية هي الحمى - التعب العام - انخفاض التوتر الشرياني والصداع، الجرعة القصوى هي ٢٠٠ ميكرو غرام / م٢ في اليوم بالحقن الوريدي .

تم تجريبه على معظم الأورام وخاصة سرطان المستقيم والكولون - سرطان الثدي - الميلانوم - سرطان الكلية ويتم حالياً دراسة مشاركته مغ الانترفيرون ألفا والانترلوكين.

الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies :

في عام ١٩٧٥ وصف العالمان كوهلر **kohler** وميلستين milstein تقنية جديدة لانتاج الأضداد وحيدة النسيلة مما فتح أبواباً جديدة في تشخيص وعلاج السرطان . الأضداد عبارة عن غلوبولين مناعي **immunoglobuline** ينتج بواسطة الخلايا اللمفاوية (B) أو من الخلايا البلازمية عند حدوث تنبيه بواسطة مستضد (حمى راشحة - أو جرثوم - جزيء) فهذه الأضداد يمكن أن يكون لهاتأثيراً حالاً للخلايا cytolytic باتحادها مغ المستضد على سطح الخلية وتؤدي لحدوث أذية الغشاء الخلوي وبالتالي لموت الخلية .

تتكون الأضداد وحيدة النسيلة من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين وتشكلان جزئين الجزء (Fab) ويعتبر الموقع الذي يتم فيه الإتحاد مغ المستضد والجزء Fc وهوموقع الإتحاد مغ المتممة أو الخلايا الحالة المؤثرة (البالعات) .

هناك خمس أنواع تقليدية للغوبيولين المناعي (IgD – IgE – IgA - I gG- IgM) وأكثرها شيوعاً هي IgM وتختلف بقدرتها على تثبيت المتممة والارتباط مغ الخلايا الحالة المؤثرة lytic effective cells فمثلاً الـ IgM يمكن أن يثبت المتممة بشكل فعال ولايمكن الارتباط بالخلايا الحالة المؤثرة .

- أول الأضداد المستخدمة في التجارب السريرية كانت الأضداد وحيدة النسيلة الفأرية Murine وأكثر الحالات الخبيثة قابلية للعلاج هي ابيضاض الدم واللمفوما وأكثر الصعوبات هي توزع وإيصال الأضداد إلى الورم - الارتكاسات التحسسية - انتاج

أضداد إنسانية للأضداد الفأرية Human anti murine antibodies .

وتغير في المستضد الورمي ، حيث لوحظ غياب عابر للمستضد السطحي للخلية الورمية بعد التعرض للأضداد .

في عام ١٩٨١ عولج أول مريض مصاب بللمفوما جلدية cutanous T cell lymphoma بواسطة الأضداد من قبل العالمين ميلر miller وليفي levy حيث أعطي ١٧جرعة وريدية من الأضداد بدأت بـ ١ملغ وزيدت تدريجياً حتى الـ ٢٠ ملغ وبعد كل جرعة كانت الكريات البيض تهبط ولكن تعود للطبيعي بعد ٢٤ ـ ٤٨ ساعة أما طريقة الإعطاء هي جرعتين اسبوعياً و لم يلاحظ أي آثار جانبية مزعجة كما لوحظ إستجابة جزئية بتراجع الضخامات العقدية والآفات الجلدية بالإضافة لاستخدام الأضداد في معالجة السرطان بتأثيرها المناعي يمكن إستخدامها كحوامل للمواد الكيمائية السامة للخلية أو للعناصر المشعة ، فخلال العقود الماضية أقيمت عدة دراسات سريرية تستخدم الأضداد الموسومة بالعناصر المشعة والأضداد الوحيدة النسيلة الموسومة للكشف عن السرطان وأكثر العناصر الشعاعية إستخداماً هواليود المشع ١٣١ I^{131} و ١٢٥ I^{125} ـ الانديوم ١١ In^{11} والتكنسيوم TC^{90} إلا أن هناك عدة صعوبات تقنية تعترض إستخدام الأضداد وحيدة النسيلة في التجارب السريرية .

أول هذه الصعوبات هي تفاعل الأضداد مع النسج السليمة ـ وكيفية وسم هذه الأضداد والتوزع الحيوي داخل الجسم وبالرغم من كل هذه الصعوبات إلا أن بعض الدراسات حققت نتائج جيدة في تحديد موقع الورم بواسطة الأضداد الموسومة .

سجل العالمان Goldenberg ودبلاند Deland نتائجهما التجريبية على ٤٠٠ مريض باستخدامها أضداداً موسومة خاصة بالمتستضدات الورمية مثل : CEA ـ ألفا فيتو بروتين AFP - HCG - CSAP و (PAP) prostatic Acid Prosphatase .

أكبر مجموعة لديهما كانت سرطان المستقيم والكولون حيث كان معدل الإصابة يصل حتى ٩١٪ وتم تحديد موقع السرطان البدئي والنقائل وتم الحصول على نتائج

مشابهة بوسم أضداد AFp (ألفا فيتو بروتـين) لكشـف أورام الخلايـا المولـدة وأورام الكبد .

كما تمت خلال العقود الماضية عدة دراسات سـريرية لتقييـم استخدام الأضـداد الموسـومة في معالجـة السرطان وسميـت هـذه الطريقـة المعالجـة المناعيـة الشـعاعية Radioimmun othcrapy ففي مشفى Holkins تم استخدام اليـود المشـع ١٣١ (I^{131}) في علاج أورام الكبد حيث بدأ العلاج بالأشعة الخارجية والمعالجة الكيمائية ثم بعد ذلـك أعطي ٣٠ملي كوري من اليود المشع I^{131} في اليوم الأول و ٢٠ ملي كـوري في اليـوم الخامس مما أدى لإعطاء ١٠٠٠ ـ ١٢٠٠ راد للورم وتم تحقيق ٥٠٪ كمعدل إستجابة وكانت السمية الكبديـة مقبولـة ثـم بعـد ذلـك قـام العـالم PRESS باستخدام أضـداد antiCD - 37 monoclonal antibodies الموسـوم بـاليود المشـع I^{131} في عـلاج ١٠ مرضـى مصابين بلمفوما لاهودجكن والجرعة المستخدمة هي ٥ ـ ١٠ مغ / كغ مـن الأضـداد الموسومة بـ ٥ ـ ١٠ ملي كوري من اليود المشع I^{131} وحدث الهجوع التام عنـد كافـة المرضى واستمر هذا الهجوع لأكثر من ٤ أشهر .

أكثر الآثار الجانبية هي تثبط نقي العظم مما أدى إلى إجراء زرع نقي العظـم عنـد اثنين من المرضى ويمكن أيضاً حقـن الأضـداد الموسـومة داخـل الأجـواف مثـل حقـن أضداد الموجهة ضد خلايا سرطان المبيض الموسومة بـاليود المشـع داخـل البـريتوان أو حقن الأضداد داخل الشريان .

يمكن إستخدام الأضداد وحيدة النسيلة كحوامـل للمـواد الكيمائيـة السـامة الـتي تسمى السموم المناعية (immunotoxins) وهي عبارة عن بروتينات سامة مشتقة مـن مزارع البكتريا وأكثرها شيوعاً : amanitin - saporin - dephteria toxin - abrin - Ricin و pseudomonas toxin ، هـذه السـموم هـي عبـارة عـن خمـائر (أنزيمـات enzymes) تحتاج إلى نقل لداخل الهيولى وهناك يبـدأ عملهـا بتثبيـط تركيـب البروتين وهي تعمل على الخليـة غـير المنقسـمة بخـلاف بـاقي الأدويـة الكيمائيـة ومعظـم هـذه

السموم مكونة من ببتيدات عديدة وتشمل على سلسلتين سلسلة ألفا (α) وهي الجزء الفعال الذي يثبط تركيب البروتين وسلسلة بيتا وهي المسؤولة عن الارتباط بسطح الخلية ويمكن حديثاً ربط سلسلة ألفا بالأضداد الوحيدة النسيلة والموجهة ضد مستضد ورمي معين واستخدامها في معالجة هذا الورم ، أما أهم الصعوبات التي تواجه هذه الطرق فهي أن السموم المناعية هي جزيئات ثقيلة وتوزعها الحيوي محدود كما أنها مستضدات قوية تولد عند المضيف إستجابة مناعية بإنتاج الأضداد وإتحادها مع هذه المركبات وبالتالي الإقلال من مدة تأثيرها .

الادوية المستخدمة في المعالجة الكيميائية
Chemotherapeutic Drugs

أولاً : العوامل المقلونة alkylating agents :

وتعمل على الحمض النووي المنقوص الأوكسجين DNA حيث ترتبط به عن طريق مجموعة alkyl وهي مجموعة تشترك فيما بينها بآلية التأثير وتختلف عن بعضها البعض بالخصائص الدوائية والسمية .

$Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ / $Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ $>N\text{-}CH_3$ — Nitrogen Mustard

$Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ / $Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ $>N$—(benzene ring)—$CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COOH$ — Chlorambucil

$Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ / $Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ $>N\text{-}P{=}O$ (ring: $NH\text{-}CH_2$, CH_2, $O\text{-}CH_2$) $\cdot H_2O$ — Cyclophosphamide

$Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N\text{-}H$ / $Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N\text{-}CH_2$, $P{=}O$ (ring: $N\text{-}CH_2$, CH_2, $O\text{-}CH_2$) — Ifosfamide

$Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ / $Cl\text{-}CH_2\text{-}CH_2$ $>N$—(benzene ring)—$CH_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}COOH$ — Melphalan

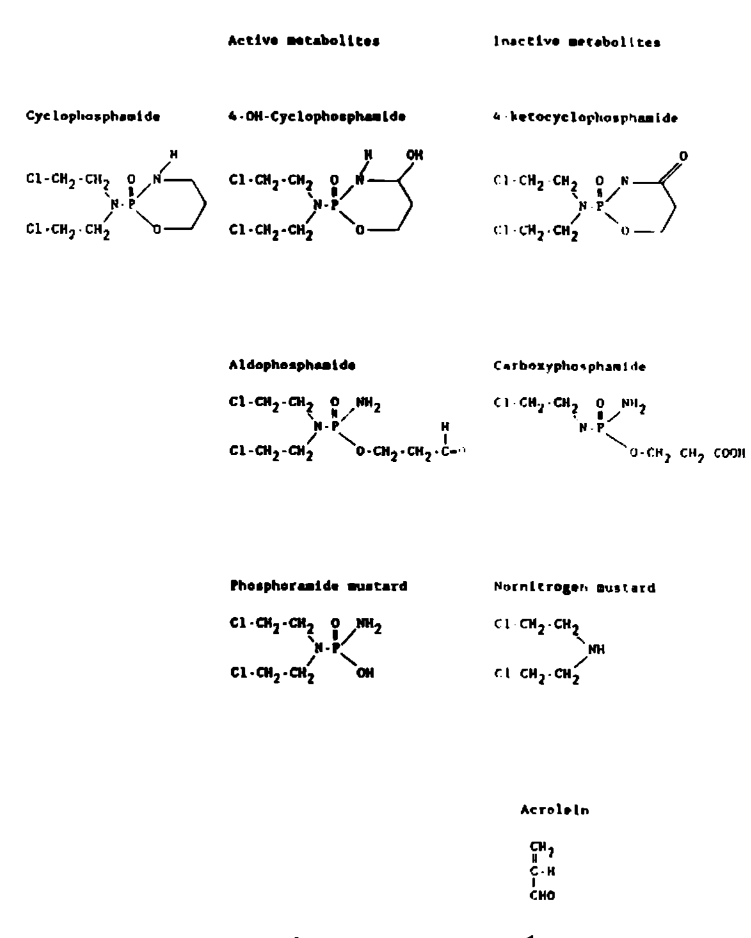
$S{=}P$ with three aziridine rings (N, H_2C, CH_2) — Thiotepa

$CH_3\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}CH_2CH_2CH_2\text{-}O\text{-}SO_2\text{-}CH_3$ — Busulfan

شكل رقم ٥ يبين تركيب أدوية مجموعة العوامل المقلونة

١ ـ السيكلو فوسفاميد **cyclophosphamide** :

ويمكن أن يعطى وريدياً وعن طريق الفم بعد التأكد من تعداد الدم العام وبأنه ليس هناك أي علامات تجفاف أوانسداد في الجهاز البولي وقد يحتاج الأمر لوضع قثطره بولية لمنع حدوث التهاب المثانة النزفي **Haemorrhagic cystitis** كما أن الحقن الوريدي خلال فترة أقل من ٥ إلى ١٠ دقائق قد يؤدي إلى أعراض جهازية مثل الغثيان والدوار . يستقلب هذا الدواء في الكبد وينشط بواسطة الخمائر الكبدية .



الشكل رقم ٦ يبين استقلاب السيكلوفوسفاميد

إن التأثير المضاد للسرطان لهذا الدواء ينجم عن فعالية المستقلب ٤ ــ هيدروكسي سيكلوفوسفاميد والـ phosphamide mustard وهناك عدة عوامل تؤثر على حركية الدواء داخل الجسم فلقد لوحظ أن اعطاء الباربيتورات يقصر من نصف العمر plasma half - life أما السيمتيدين cemitidine فيطيل من نصف العمر ويزيد من المساحة تحت المنحنى area under the curve (auc) للهيدروكسي سيكلوفوسفاميد .

الفشل الكلوي يزيد من مستقلبات السيكلوفوسفاميد وكذلك الفشل الكبدي الشديد وكلا الحالتين تزيد من نصف الزمن اللازم لإزالة الدواء من الجسم .

- الآثار الجانبية : تساقط الشعر - غثيان - إقياء - تثبيط نقي العظم - تليف رئة والتهاب رئة خلالي - التهاب المثانة النزفي - تثبيط المناعة - ونادراً الصدمة التأقية anaphylaxia .

- السمية القلبية : شوهدت بعض الحالات عند استخدام الجرعات العالية قبل زرع النقي .

- زيادة إمكانية حدوث السرطان مثل سرطان المثانة - اللمفوما وابيضاض الدم .

- الإستطبابات : يستخدم كدواء وحيد أو في المشاركة لعلاج اللمفوما - سرطان الرئة صغير الخلايا وورم الأرومة العصبية neuroblastoma - ابيضاض الدم اللمفوي الحاد ــ ايوينغ Ewing's sarcoma - سرطان الثدي ــ سرطان المبيض ــ سرطان باطن الرحم ويمكن أن يستخدم كمشاركة دوائية في علاج حالات سرطانية أخرى.

- الحالات غير السرطانية : يستخدم كمثبط للمناعة ويشارك مع البريدينزولون أو الستروئيدات الأخرى ويعتبر السيكلوفوسفاميد الدواء الأساسي لعلاج wegner's granulomatosis وهو عبارة عن ورم قاتل في حالة عدم إعطاء المعالجة الكيميائية ويستخدم أيضاً السيكلوفوسفاميد في الأمراض الرثوية Rheumatic Diseases مثل التهاب المفصل الرثوي والتهاب المفصل العديد العقدي والتهاب الأوعية والذآب الحمامي (L . M) وباقي أدواء النسج الضامة إلا أن آثاره الجانبية المتقدمة تمنع من استخدامه بشكل روتيني في علاج هذه الأمراض وحديثاً يتم دراسة تأثيره في علاج

التصلب العديد Multiple Sclerosis وعلى الرغم من تأثيره وقدرته على اختراق الحواجز الدماغية إلا أن دوره لايزال غير واضح .

٢ - كلور امبيوسيل Chloram Bucil :

- حركية الدواء pharmacokinetics :

بعد إعطاء الدواء عن طريق الفم بجرعة ٠,٦ مغ / كغ فإن ذروة تركيزه في البلازما (١,١ +- ٠,٦ ميكرو غرام / مل) ويصل إلى أعلى تركيز في البلازما خلال ٤٠ - ٧٠ دقيقة عند إعطائه بجرعة فموية ١٥ - ٣٠ / م٢ .

- الآثار الجانبية : تثبيط نقي العظم - نقص الخلايا الشامل ويمكن أن يستمران لفترة طويلة بعد إيقاف الدواء. عند عطاء الدواء بشكل مستمر ويومياً فإن ذلك يتطلب إجراء تعداد دم عام مرتين اسبوعين ومن خلال ذلك تعدل جرعة الدواء يمكن أن يؤدي لانخفاض في الحيوانات المنوية بجرعة كلية تفوق ٤٠٠ مغ أماعند النساء فيمكن أن يؤدي الدواء لانقطاع الطمث المؤقت أو الدائم ويمكن أن يؤدي لأذية الجنين عند الحوامل (تشوهات خلقية) .

يمكن أن يحدث الغثيان والإقياء وكذلك الإسهال وتقرحات الفم – سجلت حالات من تليف الرئة والتهاب الرئة الخلالي interstitial pneumonitis وقد يؤدي لإعتلال أعصاب محيطي والإختلاطات عند الأطفال والبالغين .

- هناك زيادة بمعدل الإصابة بورم خبيث ثاني وخاصة ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد (ANLL) .

- الإستطبابات : ١ - ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن بجرعة يومية ٠,١ مغ / كغ أو بجرعة ٣٠ مغ / م٢ جرعة واحدة كل اسبوعين مع البريدينزولون ٨٠ مغ يوميا لمدة ٥ أيام .

٢ - اللمفومات قليلة الخبث وكدواء وحيد

٣ ـ داء هودجكن يعطى مشاركة مغ باقي الأدوية (CHLVPP) مثل الفنبلاستين Vinblastine + procarbazine والبريدنيزولون .

وهذه المشاركة يمكن أن تكون فعالة مثل النظام العلاجي MOPP ولكن بسمية أقل .

٤ ـ سرطان المبيض واحمرار الدم Polycythemia vera ولكن استخدامه في هذه الأمراض استعيض عنه حديثاً بأدوية أخرى أكثر فاعلية .

٣ ـ بوسلفان Busulfam (Myleran) :

الإمتصاص الفموي لهذا الدواء تام وهذا ماأثبتته الدراسات للبوسلفان الموسوم بالعنصر المشع H^3 وبالكربون المشع C^{14} .

السمية : Toxicity نقص الخلايا الشامل pancytopnca مغ نقص في خلوية النقي إذا استمر إعطاء الدواء بالرغم من هبوط قيم تعداد الدم . وفي مرض ابيضاض الدم النقوي المزمن والمعالجين بهذا الدواء تنخفض لديهم الكريات البيض حتى بعد ايقاف الدواء لفترة طويلة لذلك يجب إيقاف الدواء عندما يصبح تعداد الكريات البيض ١٥,٠٠٠ ـ ٢٠,٠٠٠ كرية / م .

ـ تساقط الشعر Alopccia غير شائع الحدوث .

ـ تشوهات في الجنين إذا استخدام عند الحوامل .

ـ فرط التصبغ الجلدي عند ٥ ـ ١٠٪ من المرضى المعالجين بهذا الدواء .

ـ الساد cataracts وخاصة من الإستخدام المديد للبوسلفان .

ـ متلازمة أديسون الناجمة عن نقص نشاط النخامة الثانوي يمكن أن تحدث بعد الإستخدام المديد للبوسلفان وهي قابلة للتراجع بعد إيقاف الدواء .

ـ السمية الرئوية لوحظت عند ٤٪ من المرضى وهي لاتستجيب للمعالجة بالستروئيدات وغالباً ماتكون مميتة .

ـ السمية نادرة إذا كانت الجرعة الكلية للبوسلفان أقل من ٥٠٠ مغ .

- يمكن أن يؤدي البوسلفان لحدوث ابيضاض دم وكذلك انقطاع الطمث والعقم عند النساء وندرة الحيوانات المنوية وضمور الخصية عند الذكور .

الإستطبابات : بعد استخدام الانترفيرون ألفا وزرع نقي العظم في الحالات المستقرة من ابيضاض الدم النقوي المزمن أصبح استخدام البوسلفان أقل شيوعاً من السابق بالإضافة إلى أن الهيدروكسي يوريا Hydroxy urea أقل سمية ويعتبر البديل عند عدم التحمل للانترفيرون ألفا أو لزرع نقي العظم وفي عدة دراسات لم يكن واضحاً أن البوسلفان يؤدي لزيادة معدل الحياة في ابيضاض الدم النقوي المزمن .

حديثاً يتم اعطاء Busulfan بجرعات عالية مشاركة مع السيكلوفوسفاميد والـ Etoposide قبل زرع نقي العظم والجرعة المستخدمة في هذه الحالة ١٦ مغ / كغ على أربعة أيام بالنسبة لدواء Busulfan و ١٢٠ مغ / كغ على يومين للسيكلوفوسفاميد .

٤ - الميلفالان Melphalan (alkeran) :

وهو دواء شديد الإرتباط بالبروتين وخاصة الألبومين ولايرتبط مع الغلوبيولين المناعي .

السمية : بعد الجرعة الدوائية النظامية ٠,٢٥ مغ / كغ يومياً لمدة ٤ أيام أو ١,٢٠ مغ / كغ يومياً لمدة ٥أيام فإن أكثر الآثار الجانبية تحديداً للجرعة هو تثبيط نقي العظم .

- التهاب الفم - الغثيان - الإقياء - الإسهال - ولكنها غير شائعة نسبياً .
- تساقط الشعر وخاصة بالجرعات العالية المستخدمة قبل زرع نقي العظم .
- اندفاعات جلدية - التهاب الأوعية - تليف الرئة وكلها آثار جانبية نادرة .
- امكانية حدوث ابيضاض دم غير لمفاوي حاد .
- إنقطاع الطمث وعادة دائم عند النساء في سن النشاط التناسلي والمعالجين بلميلفالان من أجل سرطان الثدي .

الإستطبابات : indications

الميلفالان والبريدينزولون هما العلاجين الأساسيين للداء النقوي المتعدد ،

والميلفالان فعال أيضاً في سرطان الثدي والمبيض إلا أن المشاركات الحاوية على السيسبلاتين أكثر فعالية . وخاصة للمرحلة الثالثة والرابعة من سرطان المبيض.

ـ بالجرعات العالية المستخدمة قبل زرع النقي لوحظ أن للميلفان تأثيراً على الميلانوم وسرطان الكولون وهوغير فعال بالجرعات النظامية .

ـ يمكن أن يكون فعالاً في سرطان الثدي ويكون أكثر فاعلية بالجرعات العالية .

ـ بالرغم من معدل الإستجابة العالي ٥٠٪ من الأورام الصلبة إذا استخدم بجرعات عالية ويعقبها زرع النقي إلى أن مدة الإستجابة قصيرة ممايجعل دوره في معالجة الأورام الصلبة وبجرعات عالية بحاجة للإثبات .

٥ ـ ثيوتيبا Thiotepa :

وهو من أقدم العوامل المقلونة ومتوفر منذ أكثر من ٣٠ سنة ويحتاج لتنشيط استقلابي ليقوم بتأثيره المضاد للأورام.

السمية : عند استخدامه كدواء وحيد بجرعة تتراوح مابين ١٢ مغ / م٢ و ١٥ مغ /م٢ كجرعة واحدة single dose ويمكن إعطائه بجرعة ٠,٣ ـ ٠,٤ مغ / كغ كل ١-٣ اسبوع اعتماداً على درجة تثبيط نقي العظم . الجرعات العالية (٧٥ مغ/م٢) يمكن أن تترافق بتثبيط شديد في نقي العظم ـ تساقط الشعر ـ التهاب الفم ـ أما الآثار السمية العصبية فهي غير شائعة بجرعة أقل من ٦٠ مغ / م٢ .

ـ الغثيان والإقياء شائعين بالجرعات العادية ولكنها تستجيب لمضادات الإقياء .

ـ الطفح الجلدي نادر الحدوث .

ـ الإختلاطات العصبية ـ اختلاجات وتغيم الوعي وخاصة في الجرعات العالية ١٠٠ مغ/م٢ ومافوق .

ـ **الإستطبابات indication :** ـ سرطان الثدي : كدواء وحيد أو في مشاركة دوائية وبجرعات نظامية .

ـ يمكن استخدامه حقناً في السيساء أو في الجنب أو في البريتوان (الحقن داخل الجنب

ليس أكثر فاعلية من حقن التتراسيكلين) .

حقن الثيوتيبا داخل البريتوان يؤدي إلى دخوله السريع إلى الدم وبالتالي حدوث تثبيط نقي العظم .

- الحقن داخل المثانة في السرطانات المبكرة وهوفعال مثل الميتومايسين و أقل سمية منه ويمكن أن يحدث تثبيط نقي العظم في هذه الحالة لذلك يجب أن يجرى تعداد الدم العام قبل الحقن .

٦ - ايفوسفاميد Ifosfamide (Holoxan) :

ينشط هذا الدواء بواسطة خمائر الكبد ويتم التنشيط الأولي بدخول الهيدروكسيل على ذرات الكربون الأربعة الموجودة في حلقة الـ **oxazaphorine** .

السمية toxicity : عند استخدامه كدواء وحيد فإن جرعته هي ١,٢ - ٢ مغ / م٢ بالوريد يومياً ولمدة ٤ - ٥ أيام ويمكن إعطاء جرعة واحدة كبيرة ٥ مغ / م٢ خلال ٢٤ ساعة .

إعطاء الدواء عن طريق الفم وبنفس الجرعة الوريدية (١,٢ مغ / م٢ لمدة ٤ - ٥ أيام) يمكن أن يؤدي إلى اعتلال دماغ والسبات القابل للتراجع لذلك يجب ألا يعطى عن طريق الفم .

- يمكن أن تحدث البيلة الدموية المجهرية عند ٥٠٪ من المرضى عند عدم إعطاء الميزنا Mesna وهو دواء واقي لبطانة الجهاز البولي ولذلك هودواء ضروري لكل مريض يعالج بالإفوسفاميد . عند إعطاء الإفوسفاميد بالتريب الوريدي المستمر فإن جرعة الميزنا تكون ١٠ - ٢٠٪ من جرعة الإفوسفاميد وهي جرعة بدئية ثم يعطى بعد ذلك لمدة ٢٤ ساعة .

وإذا أعطي الإفوسفاميد دفعة واحدة فإنه يتم اعطاء الميزنا كل ٤ - ٨ ساعات .

- الاختلاطات العصبية وهي خطيرة خاصة بإعطائه عن طريق الفم .

ـ الغثيان والإقياء .

ـ تثبيط نقي العظم .

الإستطبابات : ـ أورام الخصية وخاصة في حال عدم الإستجابة للأدوية الأخرى VP16 وبليومايسين + السيسبلاتين ٢٣٪ يستجيبوا للإفوسفاميد لوحده . يمكن استخدامه مع الفنبلاسين Vinblastine والسيسبلاتين .

ـ اللمفوما .

ـ ساركوما النسج الرخوة .

ـ يمكن أن يكون فعالاً في سرطان المبيض ـ أورام الرأس والعنق ـ سرطان الرئة .

٧ ـ الخردل الآزوتي nitrogen Mustard :

وهو من الأدوية النشطة كيميائياً ويتم إزالته من الدم خلال دقيقة واحدة .

السمية Toxicity : ـ الغثيان والإقياء ويحدثان عند جميع المرضى وبعد الحقن مباشرة ويستمران (٢ـ ٨ ساعات) .

ـ التهاب الوريد الخثري thrombo phlebitis شائع الحدوث والحقن لمرة ثانية في نفس الوريد قد يكون مستحيلاً .

ـ تثبيط نقي العظم وعادة مايكون شديداً ويمكن أن يكون تراكمياً .

ـ تساقط الشعر .

ـ يمكن أن يساعد على حدوث ابيضاض الدم أو اللمفوما (كورم ثاني second malignancy) .

الإستطبابات :

١ ـ هودجكن وفق مشاركة دوائية MOPP أو ABVD + MOPP أما استخدامه في باقي الأورام غير شائعة .

ـ كان يستخدم حقناً في البريتوان والجنب ولكنه مؤلم جداً ويمكن أن يترافق بانسداد

الأمعاء ممايجعل استخدامه في الوقت الحالي نادراً .

يمكن أن يطبق موضعياً في علاج الفطار الفطراني Mycosis Fungoides ويمكن أن يطبق بأن يحل ١٠مغ بـ ٤٠ ـ ٦٠ مل من الماء ويطبق موضعياً على كامل الجلد يومياً .

مضادات الإستقلاب

antimetabolites

وهي أدوية متشابهة بالبنية والخصائص الكيميائية مع المركبات الطبيعية اللازمة لتركيب البورين purine وبريميدين pyrimidinc والحموض النووية .

تثبط هذه الأدوية الخمائر التي تؤدي لتركيب البيورين والبريميدين أو تمنع تشكل جزيء الحمض النووي DNA معظم هذه الأدوية تدخل بالنقل الفعال لداخل الخلية وهناك تنقلب إلى مركبات سامة للخلية وتتنافس مع المركبات الخلوية على الإرتباط بالخمائرEnzymes ويجب أن تتوفر هذه الأدوية بتراكيز سامة للخلية خلال مرحلة تركيب الحمض النووري DNA لكي تؤدي مفعولها ولذلك فهي تعمل على الطور S من دورة حياة الخلية .

١ - الميثوتر كسات Methotrexate :

يمكن إعطاؤه حقناً وريدياً [illegible] عن طريق الفم [illegible] عضلياً أو حقناً داخل السيساء وقبل [illegible] الحقن يجب أن يجرى [illegible] الدم العام ووظائف الكلية ووظائف الكبد .

- الخصائص [illegible] والحيوية : إن التأثير السام للميثوتركسات يعتمد على عدة عوامل كيميائية حيوية منها نقل الدواء عبر الغشاء الخلوي - استقرار الرابطة التي تربط خميرة Hydro folate Reductase وخروج خميرة tetra hydrofolate من داخل الخلية .

إن أهم عنصرين لسمية المثيوتركسات على الخلية هما تركيز الدواء ومدة التعرض له ولوحظ أن هنالك عتبة خاصة لتركيز الدواء خارج الخلية لكي يؤدي الدواء لتثبيط تركيب الـ DNA .

السمية Toxicity : - الآثار الجانبية الحادة : تثبيط نقي [illegible] - [illegible] سهال - التهاب الفم وتصل ذروتها بعد ٤ - ٥ أيام من إعطاء الدواء جرعة واحدة bolous والشفاء عادة سريع .

Methotrexate

Folic Acid

5-Fluorouracil

Uracil

Cytosine Arabinoside

5-Azacytidine

Cytidine

Deoxycytidine

6-Mercaptopurine

6-Thioguanine

Hypoxanthine

Guanine

الشكل رقم ٧ يبين التركيب الكيميائي للأدوية المضادة للاستقلاب

إن إعطـاء دواء Folinic acid (lcucovorin) خـلال ٤٠ سـاعة مـن حقـن الميثوتركسات يمكن أن يكون له تأثير وقـائي أو منقـذ عنـد الأشـخاص الذيـن يتـأخر لديهم طرح الدواء بسبب الفشل الكلوي .

- يمكن أن يحدث الفشل الكلوي بعد حقن جرعة عالية من الميثوتركسات بـالرغم مـن الإماهة الجيدة وقلونـة البـول وقـد يكـون ذلـك بسـبب ترسـب الميثوتركسـات علـى الأنابيب الكلوية .

- تراجع وظـائف الكبـد يمكـن أن يحـدث بعـد إعطـاء الميثوتركسـات بجرعـات عاليـة ولكنها قابلة للتراجع وإعطاء الميثوتركسـات بجرعـات صغـيرة ولفـترة طويلـة كمـا في الصدف يمكن أن يؤدي لحدوث تليف الكبد في ٣٠٪ من الحالات .

- يمكن أن تحدث ذات الرئة (حرارة - سعال - زلة تنفسية - ارتفاع الحمضات) .

- حقـن الميثوتركسـات داخـل السيسـاء يمكـن أن يـترافق بـأعراض عصبيـة حـادة (اضطرابات في الحركة - التهاب تحت العنكبوت الكيميـائي ــ اختلاجـات والسـبات وعنـد المشـاركة مـع الأشـعة يمكـن أن يحـدث متلازمـة ازالـة النخـاعين تحـت الحـادة Subacute demyelinating syndrom ويتظاهر بالإضطرابات القشرية وصعوبة التعلم .

التداخلات الدوائية : الميثوتركسات دواء قليل الإرتباط بالألبومين ويمكن أن يزاح مـن قبل عدة أدوية مثـل السـلفانوميد ــ الساليسـيلات ــ تتراسـيكلين ــ الكورامفينيكـول والفينوتوئـين ويمكـن أن يتـأخر الإفـراز الأنبوبـي في الكليـة للميثوتركسـات بواسـطة الساليسيلات - البروبينيسـيد (probinccide) ومضـادات الإلتهـاب غـير السـيتروئيدية (NSAI) مما يؤدي إلى تأخر إزالة الدواء من الجسم وبالتالي لزيادة السمية كما يمكـن أن يتداخل الميثوتركسات مع عـدة أدويـة مضـادة لـلأورام مثـل الفنكرسـتين و VP16 (Etoposide) حيث يمنعان خروج الميثوتركسات مـن الخليـة ممـايؤدي لزيـادة تركـيزه داخل الخلية وزيادة تشكل polyglutamate .

دواء الـ L- Asparaginase يقلل من سمية الميثوتركسات بتثبيط تركيب البروتين والبولي

غلوتامين polyglutamatc أما التداخل الدوائي الأكثر أهمية وخاصة في السنوات القليلة الماضية هو التداخل مابين الميثوتركسات والفلوروبوراسيل (FU - 5) حيث لوحظ تأثير مقوي للفلوروبوراسيل إذا أعطي الميثوتركسات قبله بـ ٢٤ ساعة تقريباً .

الإستطبابات : كدواء وحيد الميثوتركسات يعتبر شافي في السرطانة المشيمة Choriocarcinama ويستخدم كجزء من المشاركة الدوائية لعلاج العديد من الحالات الخبيثة مثل ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ـ الغرن العظمي ـ اللمفوما الاهودجكن ـ سرطان الثدي ـ السرطانة الشائكة الخلايا للرأس والعنق .

ـ الحالات غير السرطانية : الصدف ـ التهاب المفاصل الرثوي Rheumatoid arthritis .

بالرغم من كثرة التجارب السريرية حول فعالية إعطاء الميثوتركسات بجرعات عالية مع دواء الـ Lcucovorin إلا أنه لم يظهر أي دليل على أنها مفضلة عن إعطاء الدواء بالجرعة النظامية فيما عدا علاج الغرن العظمي وابيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

٢ ـ الفلوروبوراسيل 5 - Flourouracil :

ويمكن إعطاؤه حقناً وريدياً أو بالشريان الكبدي أو داخل البريتوان ويتوفر أيضاً مراهم للتطبيق الموضعي .

قبل الحقن الوريدي يجب أن يجرى للمريض تعداد دم عام وتعدل الجرعة وفقاً لهذا التعداد أما التراجع في وظيفة الكلية أو الكبد فلا يحتاج لتعديل الجرعة .

الخصائص الدوائية والكيميائية الحيوية :

تم تصنيع الفلوروبوراسيل في عام ١٩٥٧ بواسطة هيدليبرغ Heidelberg وقد إعتمد على ملاحظته بأن الخلايا الورمية تصنع الأساس uracil من أجل تركيب الحمض النووي DNA وبشكل أكبر مما تفعله الخلايا الطبيعية ومنذ اكتشافه بدأ استخدامه بشكل واسع في عدة أورام منها سرطان الثدي وسرطانات الجهاز الهضمي ولاتزال آلية عمله مجهولة حتى الآن .

يستقلب الدواء داخل الخلية ويتحول إلى فوسفات الفلوروبوريدين Flouro

Flouro ويتحول فيما بعد إلى فلوروريوريدين ثلاثي الفوسفات uridine mono phasphat uridine tri phosphate ومركب Flouro deox uridin mono phosphate وبالتالي تركيب الحمض النووي DNA ويبدو أن هذه هي الآلية الأساسية التي يعمل بها الدواء وحديثاً فإنه يمكن للفلوروريوراسيل ثلاثي الفوسفات (FUTP) أن يتفاعل مع DNA ويؤدي إلى تحطيم أحد السلاسل ويمكن أن تكون هذه إحدى آليات عمل الدواء .

ـ التداخلات الدوائية :

إن ملاحظة أن تأثير الفلوروريوراسيل الدوائي يزداد إذا أعطي معه دواء الـ leucovorin أدى إلى قيام عدة دراسات تقارن إعطاء الفلوروريوراسيل لوحده وإعطائه مع leucovorin في معالجة سرطان الكولون المتقدم ولوحظ في معظم هذه الدراسات تحسن معدل الإستجابة بشكل واضح أو تحسن في معدل الحياة عند إعطاء الفلوروريوراسيل مع اللوكوفورين leucovorin وهذه المشاركة لها فعالية في معالجة سرطان الثدي وسرطان المعدة وسرطان البنكرياس .

لوحظ أيضاً زيادة تأثير الفلوروريوراسيل إذا أعطي مشاركة مع الانترفيرون ألفا وخاصة في سرطانات الجهاز الهضمي .

الالوبيورونيول Allopurinol ينقص من سمية الفلوروريوراسيل على الأنسجة الطبيعية وذلك لأن الأول يثبط خميرة transferase orotic acid phosphoribosy L وهي خميرة أساسية لتفعيل الفلوروريواسيل وللأسف لم يستفاد سريرياً من هذا التداخل .

الثميدين Thymidine يزيد من سمية الفلوروريوراسيل بزيادة نصف العمر .

السمية : أهم الآثار الجانبية هي تأثيره على مخاطية جهازالهضم ونقي العظم وهي تتغير بطريقة إعطاء الدواء فعند إعطاء الدواء بالتريب الوريدي يمكن أن يحدث التهاب الفم والإسهال وقد يكون الإسهال مهدداً للحياة عند إعطاء اللوكوفورين مع الفلوروريوراسيل كما قد يكون انخفاض الكريات البيض هو أحد العوامل التي تحد من الجرعة الدوائية .

ـ تساقط الشعر ـ التهاب الجلد Dermitis وفرط التصبغ ـ التهاب الملتحمة وانسداد القناة الدمعية .

ـ الآثار العصبية تتظاهر بـ الرنح Ataxia ويحدث عند ١٪ من المرضى .

ـ قد يترافق إعطاء الفلورويوراسيل باختلاطات قلبية وعائية منها احتشاء عضلة القلب

ـ الصمة الرئوية pulmonary embolism .

الإستطبابات indication : يستخدم بشكل أساسي كعلاج ملطف للعديد من الأورام الصلبة مثل سرطان المستقيم والكولون وسرطان الثدي ـ سرطان المعدة وسرطان البنكرياس .

ويشكل مركب أساسي في المشاركة الحاوية على السيسبلاتين في علاج أورام الرأس والعنق .

٣ ـ cytosinarabinoside سيتوزين أرابينوزيد (ara - c) :

ويمكن إعطاؤه حقناً وريدياً أو حقناً تحت الجلد وحقناً في السيساء ويحل بسيروم ملحي (Na cl 9%) .

الخصائص الكيميائية الحيوية والدوائية :

يستقلب الدواء داخل الخلية إلى سيتوزين ثلاثي الفوسفات (ara - ctp) الذي يثبط تركيب حمض الـ DNA بتثبيطه لخميرة الـ DNA Polymerase ويمنع اكتمال نمو السلاسل غير الناضجة وتأثيره الدوائي القاتل يصيب الخلايا ذات النشاط العالي في تركيب الحمض النووي DNA .

ونظراً لوجود تراكيز عالية من خميرة cytidine deaminase في مخاطية المعدة والأمعاء والكبد فإن اعطاء هذا الدواء عن طريق الفم غير فعال .

بعد إعطاء الدواء وريدياً فإن الدواء يتوزع في كل سوائل الجسم ويكون تركيزه في السائل الدماغي الشوكي ٥٠ ٪ تقريباً خلال ساعتين من حقن الدواء .

يستقلب الدواء في الكبد ويتم نزع الأمين منه ثم يختفي من البلازما بنصف عمر ٧ ـ

٢٠ دقيقة وذلك يجعل أفضل طريقة لإعطاءه هي التريب الوريدي المستمر . إعطاء الدواء بجرعات عالية High dose يجعل تركيز الدواء في البلازما يصل لـ ١٠٠ ضعف من التركيز بعد إعطاء الدواء بالجرعة العادية ويجعل نصف العمر يصل لـ ٦ ساعات . يمكن إعطاء الدواء حقناً في السيساء وينطرح الدواء من السائل الدماغي الشوكي ببطء بسبب فقره بخميرة cytidine deaminase .

- **الآثار الجانبية :** تعتمد على جرعة الدواء وفترة التعرض للدواء وتشمل تثبيط نقي العظم - الغثيان - الإقياء - الإسهال - التهاب الفم وارتفاع خمائر الكبد .

إعطاء الدواء بجرعات عالية يترافق مع التهاب الملتحمة (يمكن الوقاية بإعطاء قطرات ستروئيدية) والرنح Ataxia بجرعات تراكمية عالية .

- **الإستطبابات :** ١ - احداث الهجوع في ابيضاض الدم النقوي الحاد .

٢ - يستخدم بمشاركة دوائية لمعالجة اللمفوما وابيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

٣ - حديثاً يستخدم بجرعات منخفضة low dose في علاج متلازمة عسر التنسج النقوي.

٤ - مضادات استقلاب البيورين (٦ - ميركابتوبورين و ٦ - ثيوغوانين) وكلا الدوائين يعطيان عن طريق الفم لعلاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

ويختلف الميركابتوبورين (6 - MP) والثيوغوانين (6 TG) عن البورين الطبيعي بوجود مجموعة الثيول thiol في حلقة البورين وينقلب كلا المركبين بعد دخولها للخلية إلى الشكل الفعال بواسطة خميرة hypo - xanthine - guanine phospho ribosy transferase (HGPRT) .

التداخلات الدوائية : في حال استخدام الـ 6 - MP مع الألوبيورينول يمكن أن تزداد السمية بسبب تأخر انطراح الدواء لذلك فإن من المفضل انقاص الجرعة إلى ٧٥ ٪ خلال المشاركة أما في حال TG - 6 فيمكن إعطاء الجرعة دون انقاص . إعطاء الميثوتركسات مع الميركابتبورين 6 - MP قد يؤخر من انطراح الدواء ولكن لايؤثر

ذلك سريراً لذلك يمكن إعطاء الجرعة الدوائية دون أي تغيير .

السمية : ١ ـ تثبيط نقي العظم .

٢ ـ التهاب الفم ـ إقياء ـ غثيان ـ اسهال ـ اليرقان .

الإستطبابات : يستخدم الثيوغوانين مع الأدوية الأخرى في علاج ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد . بينما يستخدم MP - 6 في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي وعلاج الصيانة) . .

ثالثاً : الصادات المضادة للأورام
Anti tumor antibiotics

إن الصادات المضادة للأورام هي مركبات طبيعية تنجم من استقلاب الكائنات الدقيقة . ثم بعد ذلك حدث محاولات عديدة لزيادة تأثير هذه المركبات وإقلال سميتها وذلك بالتعديل الكيميائي في تركيبها الجزيئي والتفاعل مع المورثات الخاصة بالعصيات المنتجة لها .

١ - الأدرياميسين Adriamycin :

وهو من أحدث الصادات المضادة للأورام المستخدمة سريرياً وله طيف واسع ولذلك فهو أشيع الأدوية المضادة للسرطان ويمكن عزله من الفطر المنتج للـ Daunorubicin . يمكن للأدرياميسين أن يخضع لثلاث تفاعلات كيميائية في الخلية السليمة والسرطانية تفاعلين مع السلسلة الناقلة للألكترونات للخلية cell's electorn transprot chain .

أما التفاعل الثالث فهو ارجاع الكاربونيل carbonyl reduction ويتم انتاج المستقلب الكحولي للأدرياميسين الذي يتمتع بتأثير قوي على الخلية السرطانية بالمقارنة مغ الأدرياميسين كما أن هذا المستقلب يميل للبقاء داخل الخلية وبالتالي يؤدي لزيادة التأثير السام على الخلية .

بالنسبة للتفاعلين الأخرين فيبدأن بنقل الالكترون وحيد الكونيون quinon وهو جزء من الأدرياميسين مما يؤدي إلى توليد جذر فعال حر Free Radical .

وعند وجود تركيز كافي من الأوكسجين فإن الأدرياميسين يزيد من امكانية التقاط الإلكترون من قبل جزيء الأوكسجين وبالتالي زيادة امكانية تشكل الجذور فائقة الأكسجة superoxide anion radicals التي يمكن أن تنقلب إلى بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide وجذور الهيدوكسيل والتي يمكن أن تؤذي مباشرة الحمض النووي

DNA والحمض النووي RNA والبروتينات والدهون .

كما يمكن للأدرياميسين أن يسبب أذية للنواة والمركبات السيتوبلازمة والغشاء الخلوي ، إن الأدرمايسين هو أكثر الأدوية المضادة للإنقسام استخداماً في معالجة السرطان وذلك لأن لـه طيفاً واسعاً ويمكن أن نستعرض في الجدول التالي فعاليته المحدودة وخصائصه الدوائية .

- الوزن الجزيئي ٥٤٣,٥٤

- نصف العمر في المصل ١٦ - ٢٤ ساعة (يتطاول بتراجع وظائف الكبد)

- تصفية الدواء ١٥ - ٣٠ ليتر / ساعة / م٢

(٤٠ - ٥٠ ٪ كبدية - ٥ - ١٠ ٪ كلوية) .

استخدامه السريري :

١ - بقصد الشفاء : - ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL

- ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد Acute non lymphocytic leukemia

- لمفوما لاهودجكن (كبيرة الخلايا) (N . H . L (Large cell

- هودجكن Hedgkin's discasc

- سرطان الثدي (معالجة متممة فقط)

- سرطان الرئة صغير الخلايا (في المرحلة المحدودة) Limited diseuse

- الغرن العظمي (معالجة متممة فقط) osteo sarcoma

- الغرن (معالجة متممة فقط) soft tissue sarcomas

- أورام الخلايا المولدة (الخصية - مبيض) Germ cell tumors

٢ - معالجة ملطفة :

. ابيضاض الدم اللمفاوي وغير اللمفاوي عند النكس

. ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن CLL

. الورم النقوي المتعدد Multiple myeloma

ـ لمفوما لاهودجكن (صغيرة الخلايا) (N . H . L (small cell

ـ الغرن في حالة وجود نقائل أو النكس recurrent or metastatic sarcoma

ـ ورم الوريقة المتوسطة الخبيث malignant mesothelioma

ـ الكارسينوئيد carcinoide

ـ سرطان المثانة ـ الثدي ـ الرأس والعنق ـ الكبد ـ الرئة ـ المبيض ـ البنكرياس ـ البروستات ـ المعدة ـ الدرق ـ الخصية في حالة النكس والرحم .

ـ الآثار الجانبية الحادة : ـ تثبيط نقي العظم .

ـ التهاب الأغشية المخاطية .

ـ التهاب الفم .

ـ تساقط الشعر Alopecia .

ـ الغثيان ـ الإقياء ـ القهم anorexia .

ـ توهج الوجه Flashing ـ الحكة itching .

ـ الآثار الجانبية المزمنة :

ـ إعتلال عضلة قلبية احتقاني congestive cardio myopathy (الجرعة التراكمية القصوى ٥٥٠ مغ / م٢) .

ـ إضطرابات وريدية vein streaking .

بعض الآثار الخاصة : ـ عودة التهاب الجلد الشعاعي radiation - recall dermititis .

ـ التموت النسيجي للجلد والنسيج تحت الجلد عند حقن الدواء خارج الوريد extravasation necrosis .

ـ تخفيض الجرعة بمقدار ٥٠ ـ ٧٠ ٪ عندما يكون هناك اضطراب في ظيفة الكبد .

ـ الجرعة وطريقة إعطاء الدواء :

يعطى الأدريامايسين حقناً بالوريد وبعدة طرق schedules وأكثرها شيوعاً هي الحقن الوريدي كل ٣ ـ ٤ أسابيع (بجرعة ٤٥ ـ ٩٠ مغ / م٢ في كل مرة) ويمكن

إعطائه بجرعة يومية ولمدة ٢ - ٣ أيام (بجرعة ٢٥ ـــ ٤٠ مغ / م٢ في كل مرة) أو يمكن إعطاؤه بجرعة اسبوعية (١٥ - ٣٠ مغ / م٢ في كل جرعة) وأخيراً يمكن أن يعطى بتريب وريدي مستمر ولمدة ٧٢ - ١٤٤ ساعة (٢٠ مغ / م٢ يومياً) .

ويتم اختيار الطريقة وفقاً لعدة عوامل منها : رغبة المريض ــ استجابة الورم ــ وجود مرض مرافق وسمية الدواء . وهناك طريقتين لإعطاء الدواء تم استخدامها حديثاً وهما الحقن داخل المثانة intravesical والحقن داخل الشريان ، ففي حالة سرطان المثانة السطحي فإن حقن الأدرياميسين داخل المثانة أدى إلى استجابة تامة ولفترة زمنية طويلة عند إعطائه في النكس أو كمعالجة متممة والجرعة تتراوح ٥٠ ــ ٩٠ مغ / م٢ كل ٣ أسابيع لـ ٤ أو ٨ جرعات .

أما الآثار الجانبية في هذه الحالة فهي عسرة التبول - بيلة دموية ــ تشنج المثانة ــ التهاب المثانة ولكنه نادراً ما تؤدي هذه الآثار لإيقاف المعالجة .

إن ٥٠ ٪ من الدواء ومستقلبه الفعال يفرز في الصفراء bile و ٥ - ١٠ ٪ منه في البول ومعظم الدواء يفرز خلال الـ ٢٤ ساعة إلى ٤٨ ساعة بعد الحقن بشكل doxorubicionl أو doxorubicin ولذلك فإن الأشخاص المصابين بتراجع وظائف الكلية يمكن إعطاء الجرعة العلاجية كاملة وذلك لأن الدواء يمكن أن يزداد إفرازه في الصفراء وبالتالي منع تراكم الدواء بينما عند المرضى الذين يعانون من إضطراب وظائف الكبد فإن الجرعة يجب أن تخفض لمنع حدوث السمية الشديدة أوالقاتلة وبالرغم من أن مقدار تخفيض الجرعة متنوع إلا أنه يمكن نعتمد الجدول التالي الذي يبين الجرعة حسب مقدار البليروبين في المصل وخمائر الكبد transaminase .

البليروبين في المصل مغ/دل	خمائر الكبد	الجرعة
أقل من ٢ مغ	أكثر من ٢-٣ × المقدار الطبيعي	٤٥ - ٥٠ مغ / م٢
٢ - ٣ مغ	أي رقم	٣٠ - ٤٠ مغ / م٢
أكثر من ٣ مغ	أي رقم	١٥ - ٢٠ مغ / م٢

٢ ـ دونوربيسين Daunorubicin :

وهو من مركبات الأنثراسيكلين المضادة للأورام تم إكتشافه قبل الأدرياما يسين وأدخل التجارب السريرية في الستينات من هذا القرن ونوحظ أن له تأثير سريري واضح في معالجة الإبيضاضات leukemias وأصبح المقياس الأساسي لتقييم الأنظمة العلاجية الجديدية للإبيضاض .

إن الخصائص الكيميائية الحيوية والدوائية لهذا الدواء متشابهة للأدريامايسين فيما عدا غياب مجموعة الهيدروكسيل يجعل الدواء أكثر انحلالاً من الأدريامايسين في

شكل رقم ٨ يبين تركيب دواء الدونوربيسين

الشحوم وبالتالي يكون دخوله إلى الخلية أسهل ، وفيما يلي نستعرض استطبابات والخصائص الدوائية والسمية للدواء ؟

الوزن الجزيئي 527.6

- نصف العمر البلازمي plasma half - life ٢٠ ساعة (يمكن أن يتطاول بتراجع وظائف الكبد)

- تصفية كامل الجسم total body clearance ٣٤ ـ ٦٧ ليتر / ساعة / م٢

(٤٠ ٪ الكبدي ١٠ ٪ كلوي) .

- الإستطبابات :

١ ـ بقصد الشفاء : ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL

ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد ANLL

٢ ـ معالجة ملطفة : ـ النكس في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد .

ـ الإبيضاض الثانوي (النقوي مثلاً) الحاد .

السمية : ١ ـ الآثار الجانبية : ـ تثبيط نقي العظم .

ـ التهاب الفم والأغشية المخاطية

ـ تساقط الشعر .

ـ غثيان ـ إقياء ـ قهم .

ـ توهج الوجه ـ الحكة .

٢ ـ الآثار المزمنة : ـ اعتلال العضلة القلبية الإحتقاني .

ـ اضطرابات وريدية .

٣ ـ بعض الآثار المهمة : ـ عودة التهاب الجلد الشعاعي .

ـ تموت النسج من حقن الدواء خارج الوريد .

ـ قد لايكون هناك أي ضرورة لتخفيض الجرعة عند حدوث تراجع في وظائف الكبد .

ـ الجرعة الدوائية وطرق إعطاء الدواء :

إن الجرعة وطريقة إعطاء الدواء مشابهة للأدريامايسين فيما عدا الإستثناءات التالية : في ابيضاض الدم الحاد غير اللمفاوي فإن جرعة الدونوروبيسين هي ٦٠ مغ / م٢ يومياً ولمدة ٣ أيام وهي أعلى بـ ٥٠ ٪ من جرعة الأدريامايسين .

٣ ـ داكتينومايسين Dactinomycin :

وهو أول صاد حيوي مضاد للأورام تم إكتشافه وهو دواء أصفر اللون يعمل على تثبيط تركيب الحمض النووي DNA ويمكن أن يؤدي إلى انتاج الجذور الحرة الفعالة وسوف نستعرض فيما يلي صفاته الدوائية واستطباباته وآثاره الجانبية :

شكل رقم ٩ يبين تركيب دواء Dactinomycin

- الوزن الجزيئي ١٢٥٥,٥

- نصف العمر البلازمي ٣٦ - ٤٨ ساعة (يتطاول بتراجع وظائف الكبد)

- تصفية كامل الجسم غير معرفة والمعلومات المتوفرة تقترح أن ١٥ ٪ كبدية و ٢٠ - ٣٠٪ كلوية .

استطباباته :

١ - بقصد الشفاء : - الأورام الصلبة عند الأطفال .

- ورم ويلمز wilm's tumor

- ايوينغ Ewing's sarcoma

- الغرن العظمي (معالجة متممة) osteo sarcoma

- الغرن العضلي المخطط الجنيني Embryonal Rhabdomyo sarcoma

- أورام الخلايا المولدة في الخصية والمبيض .

- أورام النسج الرخوة (معالجة متممة) soft tissue sarcomas

٢ - معالجة ملطفة : - ابيضاض الدم الناكس (اللمفاوي الحاد)

- الغرن العظمي وأورام النسج الرخوة الناكسة أوالمنتشرة .

- غرن كابوزي kaposi's sarcoma

- سرطان المثانة - الثدي - المبيض المتقدمة - سرطان الخصية الناكس .

- داء باجت العظمي paget's disease of bone

الآثار الجانبية :

١ - الحادة : - تثبيط شديد لنقي العظم .

- التهاب الفم والأغشية المخاطية .

- تساقط الشعر (قد يشمل حتى الحواجب) .

- غثيان - إقياء - قهم .

- توهج الوجه - الحكة - الحمامى الجلدية Erythema

٢ - المزمنة : - فقر الدم الاتنسجي .

- اضطرابات وظيفية كبدية ؟

بعض الآثار الهامة : - عودة التهاب الجلد الشعاعي - التهاب الأمعاء .

- تموت النسج عند حقن الدواء خارج الوريد .

- تخفيض الجرعة عند المشاركة مع المعالجة الشعاعية .

الجرعة الدوائية وطريقة إعطاء الدواء :

جرعة الدواء تتراوح مابين ٠,٤ - ٠,٦ مغ / م٢ / يومياً (١٠ ــ ١٥ ميكرو غرام / كغ / يومياً) ولمدة ٥ أيام حقناً وريدياً تكرر كل ٤ ــ ٦ أسابيع أو يعطى بجرعة ١,٢٥ - ٢ مغ / م٢ كل ٣ - ٤ أسابيع حقناً وريدياً يمكن إعطاء الدواء بالحقن بالشريان بعد عزل الطرف المصاب كما يمكن إعطائه بالتشريب الوريدي المستمر continuous Infusion .

٤ - البليومايسين Bleomycin :

وهومن الصادات العديدة الببتيدات المضادة للأورام يشتق من بكتريا تدعى sterptomyces verticillus وهو عبارة من مجموعة من المركبات عددها عشرة مركبات وحديثاً تم تصنع مركب يدعى بليومايسين Bleomycin A_2 والذي يستخدم سريرياً

شكل رقم ١٠ يبين تركيب دواء Bleomycin A_2

آلية عمله تشمل التأثير على تركيب الـ DNA كما يمكن أن يؤدي إلى أذية الميتوكوندريا metochondria وفيما يلي نستعرض بعض الخصائص الدوائية واستطبابات البليومايسين وآثاره الجانبية .

- الوزن الجزيئي ١٤١٤٠

- نصف العمر في البلازما ٢ ـ ٤ ساعات (قد يتطاول بتراجع وظائف الكلية)
٣ ساعات بالحقن داخل الجنب و ٥ ساعات بالحقن داخل البريتوان .

- تصفية الجسم : ٣ ليتر / ساعة / م٢ (٥٠ ـ ٧٠ ٪ كلوية)

الإستطبابات :

١ ـ بقصد الشفاء : لمفوما لاهودجكن N.H.L

- دواء هودجكن .
- أورام الخلايا المولدة (الخصية والمبيض)

٢ ـ معالجة ملطفة : - حقن داخل الأجواف (الجنب ـ التامور ـ البريتوان) .

- لمفوما لاهودجكن (صغيرة الخلايا)
- سرطان الخصية الناكس .
- الفطار المطراني Mycosis Fungoides .
- السرطانة الشائكة الخلايا في (الرأس والعنق ـ الجلد ـ القضيب
- عنق الرحم) .

الآثار الجانبية :

١ ـ الحادة : ـ الصدمة التأقية .

- حمى ـ عرواءات ـ ألم عضلي MYALGIA
- التهاب الفم والأغشية المخاطية
- إحمرار الجلد وتقشره .
- غثيان ـ إقياء ـ قهم .
- انخفاض التوتر الشرياني .

- الشرى Urticaria توهج الوجه Flushing - حكة - التهاب الوريد

- ظاهرة رنيود Raymaud's phenomenon .

٢ - المزمنة : - تليف الرئة pulmonary Fibrosis .

- فرط تصبغ الجلد .

- فرط الإحساس في الجلد hyperesthesia .

بعض الملاحظات الهامة :

- المعالجة الشعاعية قد تقوي أذية الرئة الناجمة عن البليومايسين .

- تخفيض جرعة الدواء إلى ٥٠ - ٧٥ ٪ عند حدوث تراجع بوظائف الكليـة (تصفيـة الكرياتين أقل من ٢٥ مل / دقيقة) .

الجرعة الدوائية وطريقة إعطاء الدواء :

يعطى البليومايسين بشكل أساسي وريدياً وبجرعة تتراوح ما بـين ١٠ ـ ١٥ وحـدة / م٢ كل ٢ - ٣ أسبوع وقد يعطى أحيانـاً بـالحقن تحـت الجلـد لتسهيل إعطـاء النظـام العلاجي إلا أن ذلك نادراً مايتم وحديثاً يمكـن إعطـاء البليومايسـين حقنـاً بـالجنب في الإنصبابات الورمية كما يمكن إعطاؤه حقناً في البريتوان أو التامور .

٥ - ميتومايسين C Mitomycin c :

يستخرج من العضوية الدقيقة streptomyces caespitous وتركيبه الكيميـائي حـري على حلقـة الـ quinon الـتي يمكـن أن تشـكل الجـذور الحـرة الـتي تعمـل كمقلونـات alkylators للحمض النووي DNA

شكل رقم ١١ يبين تركيب دواء Mitomycin C

خصائص الميتومايسين الدوائية :

- الوزن الجزيئي ٣٣٤

- نصف العمر في البلازما ١ ـ ٢ ساعة (قد يتطاول بتراجع وظائف الكبد) .

- تصفية الجسم ٣٠ ليتر / ساعة (٩ ـ ٢٠ ٪ كلوية) .

استطباباته :

١ ـ بقصد الشفاء : ـ سرطانة الشرج شائكة الخلايا (مع المعالجة الشعاعية والفلوروريوراسيل بالتشريب الوريدي) .

- الحقن داخل المثانة في الأورام السطحية .

٢ ـ معالجة ملطفة : - سرطان المري ـ بنكرياس ـ المعدة .

- سرطان الكولون الناكس .

- سرطان الثدي الناكس .

- الغرن العظمي وباقي الأغران الناكسة أو المنتشرة .

- ورم الوريقة المتوسطة الخبيث Malignant Mesothelioma

- سرطان المثانة ـ أورام الرأس والعنق ـ سرطان الرئة ـ الكبد ـ سرطان عنق الرحم .

- الحقن داخل الأجواف الجنب ـ المثانة (في حالة النقائل) .

آثاره الجانبية :

١ ـ الحادة : - تثبيط نقي العظم ونقص الصفيحات الشديد thrombocytopnea .

- التهاب الفم والأغشية المخاطية .

- تشويش الحس parasthesia .

- غثيان وإقياء ـ قهم (قد يكون لفترة طويلة) .

- تموت الأنسجة من الحقن خارج الوريد .

- ألم في الوريد ـ الحكة ـ التهاب الوريد .

- إحمرار الجلد أوتقرحه .

- تشنج القصبات عند إعطائه مع الـ vinca alkaoid .

٢ - المزمنة : - فاقة دموية انحلالية Micro angiopathic hemolytic anemia .

- المتلازمة الانحلالية اليوريميائية Hemolytic - uremic syndrom .

- تليف رئة - نفث الدم - زلة تنفسية .

- تثبيط نقي عظم تراكمي .

- تصلب الوريد أو التهاب الوريد .

٣ - بعض المحاذير الهامة : - قد يؤدي إلى سمية على العضلة القلبية أويقوي تأثير الأدريامايسين السام على العضلة القلبية .

- قد يكون هناك عودة لإلتهاب الجلد الشعاعي .

- حدوث التموت للنسيج تحت الجلد والجلد عند الحقن خارج الوريد .

- انقاص الجرعة الدوائية بمقدرا ٢٥ إلى ٧٥ ٪ عندما يكون هناك نقص كريات بيض أوصفيحات .

- الجرعة الدوائية : ويعطى الميتومايسين حقناً وريدياً بالأجواف أو حقناً بالشريان والجرعة الإعتيادية هي ١٠ إلى ٢٠ مغ / م٢ كل ٤ - ٨ أسابيع في الحقن داخل الأجواف ، الجرعة الكلية هي ٢٠ مغ داخل المثانة أو داخل البريتوان أما الحقن داخل الجنب فيسبب ألماً شديداً لذلك لايفضل إعطاؤه بهذه الطريقة .

٦ - بليكامايسين (ميثرامايسين) (Plicamycin (Mithramycin :

بالرغم من أن الميثرامايسين كان يستخدم في معالجة الحالات المتقدمة من سرطان الخصية والمثانة والبروستات حيث بينت الأبحاث الأولية أن معدل الإستجابة جيد إلاأن دوره في الوقت الحاضر محصور في علاج ارتفاع الكالسيوم الخبيث في المصل malignant hyprecalcimia . البليكامايسين ينتمي إلى عائلة الكرومومايسين chromomycin وآلية عمله هي تثبيط تكون الحمض النووي DNA وتثبيط تشكل البروتينات

شكل رقم ١٢ يبين تركيب Mithramycin

الخصائص الدوائية : ـ الوزن الجزيني ١٠٨٥,٢

ـ نصف العمر غير معروف ولكن قد يكون ١٢ ـ ٢٤ ساعة .

ـ تصفية الجسم غير معروف ولكن قد يكون ٥٠ ٪ كلوية .

الإستطبابات :

١ ـ بقصد الشفاء : لايوجد .

٢ ـ معالجة ملطفة : ـ أورام الخلايا المولدة في الخصية والمبيض .

ـ ارتفاع كلس المصل الخبيث .

ـ داء باجت العظمي .

الآثار الجانبية :

١ ـ الحادة : المتلازمة النزفية الحادة Acute hemorrhagic syndrom .

- نقص الصفيحات الشديد .

- تخثر داخل الأوعية المنتشر .

- نقص الكالسيوم .

- التهاب الفم .

- غثيان - إقياء - القهم anorexia .

- توهج الوجه .

- بيلة بروتينية ارتفـع الكرياتينين .

- ارتفاع خمائر الكبد والبليروبين.

- الحمى - والإندفاع الجلدي .

٢ - المزمنة : - عودة ارتفاع الكالسيوم بعد انخفاضه في المصل .

- تموت الأنسجة المحيطة بالوريد والأنسجة تحت الجلد ، ويمكن تجنب ذلك بحقنه ممدداً بـ ١٥٠ ، ٥٠٠ سم٣ .

- لايعطى الدواء عند وجود قصور في وظائف الكلية أوالكبد .

الجرعة الدوائية :

وهي تختلف باختلاف الإستطبابات ففي حالة استخدام الدواء في معالجة سرطان الخصية (وهذه المعالجة ألغيت باكتشاف السيسبلاتين) والجرعة من التجارب السابقة تتراوح مابين ٢٥ - ٣٠ ميكروغرام / كغ / يومياً لمدة ٨ - ١٠ أيام .

أما في حالة ارتفاع الكالسيوم في المصل أوفي البول الناجمة عن الحالات الخبيثة فإن الجرعة هي ٢٥ ميكروغرام / كغ يومياً ولمدة ٢ - ٣ أيام ثم بعد ذلك يمكن إعطاء الدواء بنفس الجرعة وبحذر كل يومين حتى نحصل على التأثير الخافض للكالسيوم المناسب ولكن إعطاء أكثر من ٢ - ٣ جرعات يجب أن يترافق بحذر شديد لتجنب الآثار السامة الشديدة للدواء .

٧ - ايداربيسين Idarubicin :

إن التأثير المضاد للأورام الواضح للأدريامايسين والدونوربيسين مع السمية المنخفضة نسبياً بالمقارنة مع باقي الصادات ، شجع الباحثين على إيجاد عناصر دوائية مشابهة وكانت ثمرة الأبحاث هي إيجاد الدواء المشابه للدونوربيسين يدعى ايداربيسين idarubicin حيث تم نزع مجموعة الميثوكسي من الحلقة D في الدونوربيسين وبالتالي

شكل رقم ١٣ يبين تركيب دواء 4 - Demethoxydaunonrubicin
(idarubucin)

أصبح الدواء الجديد قابل للإمتصاص عن طريق الفم وأقل سمية على العضلة القلبية . ويتمتع بنصف عمر أطول من الدواء الأساسي الذي اشتق منه . إن المستقلب الكلوي للإيداربيسين الذي يدعى idarubicinol وهو أكثر إستقطاباً وفعالية من الدواء الأصلي، ويمكن أن يتركز داخل الخلية وإن التغير الكيميائي في الإيداربيسين يجعل من لون الدواء أصفر بدلاً من اللون الأحمر المميز للدونوربيسين واستقلاب الإيدرابيسين يتم في الكبد .

الخصائص الدوائية :

- الوزن الجزيئي ٤٩٧,٥ .

- نصف العمر في البلازما ١٠ - ٣٠ ساعة وبعد الحقن أو إعطائه عن طريق الفم (يتطاول بتراجع وظائف الكبد) .

- تصفية كامل الجسم total body clearance ٣٠ – ٦٠ ليتر / ساعة / م٢ (٥ ٪ كلوية)

الإستطبابات

١ - يقصد الد . . : - ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد ANLL .

- الا يضاض الحاد اللمفاوي وغير اللمفاوي الناكس .

- الا بضاض الحاد الثانوي Acute secondary leukemia .

- سرطان الثدي (غير معالج سابقاً بالأدرريامايسين) .

- باقي السرطانات لاتزال قيد التجربة .

الآثار الجانبية :

١ - الحادة : - تث ط نقي العظم .

- التهاب الفم والأغشية المخاطية .

- تساقط الشعر Alopecia .

- غثيان - إقياء - قهم (نقص شهية) .

- توهج الوجه Flushing .

٢ - المزمنة : - إعتلال العضلة القلبية الاحتقاني (بنسبة أقل من الأدريامايسين) .

- تصلب الأوردة .

٣ - بعض المحاذير الهامة :

- عودة التهاب الجلد الشعاعي .

- تموت الأنسجة عند الحقن خارج الوريد .

- ليس هناك حاجة لتخفيض الجرعة عند حدوث اضطراب في وظائف الكبد .

الجرعة الدوائية :

في الحقن الوريدي الجرعة الدوائية في الابيضاض غير اللمفاوي الحاد هي ٨ ــ ١٢ مغ / م٢ / يومياً ولمدة ٣ أيام وتعطى بنفس الجرعة أما في حالة إعطاءه عن طريق الفم فإن الجرعة هي ٥٠ ـ ٦٠ مغ / م٢ كل ٢ ــ ٤ أسابيع وبجرعة واحدة single dosc .

٨ ـ ميتو كسانترون Mitoxantrone :

وهو دواء من مجموعة الانتراسينيديون antra cenedione ويعمل على الـ DNA إلا أن طبيعة التفاعل مابين الدواء و لـ DNA لاتزال مجهولة .

OH O NH CH_2 CH_2 NH CH_2 CH_2 OH

OH O NH CH_2 CH_2 NH CH_2 CH_2 OH

شكل رقم ١٤ يبين تركيب دواء Mitoxantrone

الخصائص الدوائية :

- الوزن الجزيئي ٤٤٤
- نصف العمر في البلازما ٢٣ ـ ٥٧ ساعة (تتطاول بتراجع وظائف الكبد) .
- تصفية كامل الجسم ١٣ ـ ٣٤ ليتر / ساعة / م٢ .

- الإستطبابات :

١ ـ بقصد الشفاء : ـ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد

- ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد .
- لمفوما لاهودجكن (كبيرة الخلايا) N . H . L (larye cell)

٢ ـ معالجة ملطفة : ـ الابيضاضات الحادة الناكسة (لمفاوية وغير لمفاوية)

- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن .

- الورم النقوي المتعدد Multiple Mycloma .

- لمفوما لاهودجكن N . H . L .

- الغرن العظمي وباقي أورام النسج الرخوة عند النكس أو عند وجود نقائل .

- سرطان المثانة - الثدي أورام الرأس والعنق - الكبد - الرئة - سرطان المبيض في المراحل المتقدمة - سرطان البنكرياس .

الآثار الجانبية :

١ - الحادة : - تثبيط نقي العظم .

- التهاب الفم الأغشية المخاطية .

- تساقط الأشعار (أقل من الأدريامايسين) .

- غثيان - إقياء - القهم (فقد الشهية) .

- الحكة الوريدية Veinitching .

٢ - المزمنة : - اعتلال العضلة القلبية الإحتقاني .

- تلون أزرق للأوردة والصلبة والأظافر .

٣ - بعض المحاذير الهامة :

- عودة التهاب الجلد الشعاعي .

- تموت الأنسجة عند الحقن خارج الوريد .

- إقلال الجرعة بمقدار ٥٠ - ٧٥ ٪ عند اضطراب وظائف الكبد .

الجرعة الدوائية :

١٠ - ١٢ مغ كل ٣ - ٤ أسابيع وريدياً في حالة معالجة الأورام الصلبة والابيضاض وحديثاً جُرب إعطاء الدواء بتشريب وريدي مستمر لمدة ٢١ يوم وكانت الجرعة القصوى المحتملة هي ١,١ مغ / م٢ يومياً وتكرر كل ٦ أسابيع .

القلويدات

Vinkalkaloid and Epipodophylotoxine

وهي عبارة عن أسس عضوية تشكل في النباتات ولها صفات دوائية وتشمل عدة أصناف دوائية مهمة ولها إستخدامات سريرية واسعة وسوف نستعرض أدوية هذه المجموعة .

A

VINBLASTINE R—CH_3
VINCRISTINE R—CHO

B

شكل رقم ١٥ يبين تركيب دواء الفنكرستين والفنبلاستين A ودواء الفنديزين B

أولاً Vinkaalkaloids :

١ - فنكرستين (Vincristine (VCR :

- الوزن الجزيئي ٩٢٣ .

- طريقة الإعطاء : ويعطى حقناً وريدياً ويجب أن نتأكد أن القثطرة الوريدية بالوريد قبل بدء الحقن لتجنب حقنه خارج الوريد وبالتالي حدوث التموت النسيجي وإذا حدث تسرب الدواء إلى خارج الوريد يجب إيقاف الحقن ثم نحاول سحب مايتبقى من الدواء بواسطة المحقنة ثم بعد ذلك تطبيق حرارة موضعية ويحقن ١٥٠ ملغ تحت الجلد وبشكل محيط بمكان الحقن من دواء **Hyaluronidase** أما الحقن داخل السيساء فقد يكون مميتاً ولذلك تم إلغاء هذه الطريقة .

آلية عمل الدواء :

إن آلية عمل الـ **Vinkaalkaloids** السامة للخلية هي تأثيرها على القنيات **tubules** وهي الواحدة الأساسية البروتينية للقنيات المجهرية **Microtubules** التي تتوافر بغزارة في الخلايا المصابة بالكشم الخلوي وتلعب دوراً هاماً في الحفاظ على شكل الخلية وفي الإنقسام والنقل داخل الخلية وإن التعرض المستمر للدواء قد يؤدي لإختفاء هذه القنيات المجهرية .

الخصائص الدوائية :

بعد إعطاء الدواء بجرعته العلاجية فإن ٤٨ ٪ من الدواء يرتبط ببروتينات المصل كما يرتبط الدواء بشكل شديد مع عناصر الدم (مثل الكريات الحمر والصفيحات) مما أدى إلى استخدام الصفيحات المحملة بالفنكرستين **VCR - Labled platlets** في معالجة ضطراب الصفيحات مثل الفرفرية الأساسية بنقص الصفيحات .

يستقلب الفنكرستين بشكل أساسي في الكبد ويطرح في البراز ٧٠ ٪ ويطرح لقليل منه عن طريق البول ١٢٪ .

ويتركز الدواء بشكل سريع في الصفراء وهذا مايدعو لإقلال جرعة الفنكرستين عند حدوث إضطراب الوظيفة الكبدية وخاصة الحالات الإنسدادية .

يستطيع الفنكرستين أيضاً دخول الجهاز العصبي المركزي بعد عبوره الحواجز الدماغية الدموية وتركيزه في السائل الدماغي الشوكي يصل إلى ١٠ نانو مول .

قد يؤدي الـ Asparaginase إلى تعديل الخصائص الدوائية للفنكرستين بتخفيض التصفية الكبدية وقد يؤدي الفنكرستين إلى الإقلال من امتصاص الديجوكسين عن طريق الفم .

ـ الإستطبابات indications :

١ ـ جزء من النظام العلاجي المستخدم لإحداث الهجوع في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال والبالغين .

٢ ـ لمفوما لاهودجكن وداء هودجكن .

٣ ـ ورم ويلمز wilm's tumor .

٤ ـ ايونغ ewing's sarcoma .

٥ ـ ورم الأرومة العصبية Neuro blastoma .

٦ ـ الغرن العضلي المخطط Rhabdomyo sarcoma

٧ ـ الورم النقوي المتعدد .

٨ ـ سرطان الثدي وسرطان الرئة صغير الخلايا .

الجرعة الدوائية :

يعطى الفنكرستين بشكل روتيني بالحقن الوريدي وبجرعة ٢ مغ / م٢ اسبوعياً للأطفال . أما الجرعة الأسبوعية للكبار فهي ١,٤ مغ / م٢ على أن لاتتجاوز ٢ مغ ، ويجب أن تعدل جرعة الدواء في حال حدوث الآثار الجانبية وخاصة اعتلال الأعصاب المحيطي ، ويوقف الدواء في حال حدوث أعراض عصبية شديدة مثل ضعف المقوية العضلية ـ شلل الأعصاب القحفية حتى تتراجع هذه الأعراض ويجب أيضاً انقاص الجرعة عند حدوث إضطراب في وظائف الكبد وتخفض إلى ٥٠ ٪ عندما يكون البيلوروبين أكثر من ٣ مغ / مل ولايوجد حاجة لانقاص الجرعة الدوائية في حال

إضطراب وظائف الكلية .

الآثار الجانبية :

١ ـ العصبية : السمية على الأعصاب المحيطية أكثرها شيوعاً وهي التي تحدد جرعة الدواء dose - limting وهي تحدث بشكل متكرر عند المرضى الذين تجاوزوا الـ ٤ سنوات وتعود لتراكم الجرعة وعادة ماتبدأ بتشوش حس متناظر ولكن يمكن أن يكون هناك ألماً عصبياً وإضطراب في الحركة وقد تغيب المنعكسات العميقة ـ هبوط قدم ـ هبوط المعصم الرنح وقد يحدث الشلل paralysis باستمرار حقن الدواء ويبدأ عادة اعتلال الأعصاب بعد اعطاء جرعة عند البالغين أكثر تحملاً لهذه الجرعة تراكمية تتراوح مابين ١٥ ـ ٢٠ مغ والأطفال أكثر تحملاً لهذه الجرعة من البالغين ولوحظ أن مرض اللمفوما يتعرضون لهذا الاختلاط أكثر من من غيرهم . إن الاختلاطات العصبية الأخرى مثل إضطراب الحس والحركة وشلل الأعصاب القحفية ـ الاختلاجات ـ تغيم الوعي ـ الأرق والهلوسة يمكن أن تحدث في بعض الحالات .

أما حقن الفنكرستين VCR داخل السيسياء فإنه يؤدي لحدوث اعتلال أعصاب حركي حسي واعتلال دماغ Encephalopathy والموت . ويمكن أن نقلل من الآثار الجانبية العصبية للفنكرستين والتأثير المثبط لنقي العظم للفنبلاستين وذلك بإعطاء حمض الغلوتاميك Glutamic acid ولاتعرف آلية هذا الدواء في الإقلال من الآثار الجانبية .

٢ ـ الآثار الهضمية : امساك ـ تشنجات بطنية ـ نقص وزن ـ غثيان ـ إقياء ـ تقرحات الفم ـ الإسهال ـ شلل الأمعاء ـ تموت الأمعاء أو الانثقاب وقد يحدث القهم anorexia.

٣ ـ الآثار البولية : تعدد بيلات ـ عسرة تبول ـ سلس بولي incontinence احتباس بول ـ ولذلك تستبعد الأدوية التي قد تسبب احتباس بولي عند كبار السن خلال الأيام القليلة الأولى بعد إعطاء الفنكرستين .

٤ ـ الآثار القلبية الوعائية : ارتفاع التوتر الشرياني وانخفاضه ـ وقد سجلت حالات من احتشاء العضلة القلبية الحاد .

٥ ـ الآثار الهرمونية : قد يؤدي لإفراز غير المناسب من الهرمون المضاد للإدرار .
inappropiate anti diuretic hormone syndrom (SIADHS)

٦ ـ الآثار الدموية : تثبيط نقي العظم الشديد نادراً مايحدث ولكن قد يحدث فقر دم ـ نقص صفيحات أو نقص الكريات البيض .

٧ ـ الآثار الجلدية : تساقط الأشعار ـ الطفح الجلدي Rashes في ٢٠ ٪ من المرضى الفنكرستين مخرش شديد للجلد لذلك يجب أن يؤخذ الحذر من تسرب الدواء خارج الوريد .

٨ ـ آثار أخرى : حمى دون أي سبب واضح قد تحدث بعد حقن الفنكرستين .

٢ ـ فنبلاستين Vinblastione :

ـ الوزن الجزيئي : ٩٠٩,١ دالتون .

ـ التركيب الكيميائي $C_{46}H_{58}N_4O_9H_2SO_4$

ـ الإسم الكيميائي Vincalcukoblastine sulfate

طريقة الإعطاء : يعطى الفنبلاستين حقناً وريدياً ودفعة واحدة (Bolus) ويمكن أن يحل بـ ١٠٠ مل ويعطى بتريب وريدي ولمدة ٣٠ دقيقة ويجب الإنتباه عند الحقن الوريدي حتى نمنع الحقن خارج الوريد لأن الدواء مخرش شديد وقد يؤدي لتموت الأنسجة ، وعند حدوث ذلك يجب إيقاف الدواء فوراً ومحاولة رشف ماتبقى من الدواء بواسطة المحقنة ثم يحقن بشكل محيط لمكان الحقن ١٥٠ مغ من دواء hyalouronidase تحت الجلد لتقليل الألم ومنع حدوث الإلتهاب ويجب أيضاً إجراء فحص دم عام قبل إعطاء الدواء إذا كان هناك إضطراب بوظائف الكبد تعدل الجرعة وفقاً لذلك أما إضطراب وظائف الكلية فلا يحتاج لتعديل الجرعة ، والخصائص الدوائية تشابه تماماً خصائص الفنكرستين .

الإستطبابات :

١ ـ جزء اساسي في المشاركات الدوائية لمعالجة سرطان الخصية (PVB) بلوماسين + سيسبلاتين + فنبلاستين .

٢ ـ لمفوما لاهودجكن وداء هودجكن (ABVD) أدريامايسين + بليومايسين + فنبلاستين و POCARBAZINE وهذه المشاركة اما تعطى لوحدها أو بالتناوب مع (MOPP) الخردل الآزوتي Nitrogen Mustard + فنكرستين + بروكاربازين+ريدنيزون.
٣ ـ سرطان الثدي إما كدواء وحيد أو جزء من مشاركة دوائية ـ سرطان المثانة ـ سرطان الرئة ـ غرن كابوزي kaposi's sarcoma ـ الفطار الفطراني Mycosis Fungoides ـ السرطانة المشيمة chorio carcinoma المقاومة لباقي الأدوية .

الجرعة الدوائية :

في حال إستخدام الدواء بمفرده وبجرعة اسبوعية فإن الجرعة تتراوح مابين ٠,١ - ٠,٣ مغ / كغ ويمكن البدء بجرعة اسبوعية ٢,٥ ــ ٣,٧ مغ / م٢ اسبوعياً للأطفال والبالغين . عند إستخدام الدواء بمشاركة دوائية مثل ABVD فإن الجرعة هي ٦ مغ / م٢ ويجب تخفيض الجرعة بمعدل ٥٠ ٪ إذا كان البليروبين أكثر من ٣ ملغ .

الآثار الجانبية :

١ ـ الآثار الدموية : تثبيط نقي العظم وخاصة نقص الكريات البيض ، أما فقر الدم ونقص الصفيحات فهما غير شائعين .
٢ ـ الآثار الهضمية gastrointestinal التهاب الأغشية المخاطية والتهاب الفم وهي أكثر حدوثاً بعد حقن الفنبلاستين مع الفنكرستين ـ غثيان ـ إقياء ـ قهم ـ اسهال ــ التهاب الأمعاء النزفي وأعراض هضمية أخرى ناجمة عن الآثار العصبية مثل الإمساك ــ شلل الأمعاء Ileus آلام البطن وخاصة بعد الجرعات العالية وعند استخدامه بالمشاركة PVB مع السيسبلاتين والبليومايسين .
٣ ــ الآثار العصبية : تحدث الآثار العصبية بشكل أقل من حدوثها بعد حقن الفنكرسين وعادة ماتحدث هنا عند استخدام الفنبلاستين لفترة طويلة جداً وهي نفس الآثار التي تحدث باستخدام الفنكرستين .
٤ ـ الآثار القلبية الوعائية: ـ إرتفاع التوتر الشرياني أكثرها حدوثاً .
ـ احتشاء العضلة القلبية والحوادث الوعائية الدماغية (CVA)

ـ ظاهرة رينود Rhaynoud's phenomenon وخاصة في المشاركة PVB ولقد وجد أن استخدام الـ Nifidin من مجموعة calcium channel blocking يخفف الأعراض .

٥ ـ الآثار الرئوية : وذمة الرئة الحادة Acute pulmorary odema .

ـ تشنج القصبات الحاد Acute broncheospasm .

ـ الزلة التنفسية Dys pnea وخاصةعند استخدامه مع الميتومايسين Mitomycin .

٦ ـ الآثار الجلدية : ـ تساقط الشعر .

ـ التحسس للضياء photosensivity .

٧ ـ الآثارالهرمونية : ـ متلازمة افراز الهرمون المضاد للإدرار غير المناسب (SIAH) .

٨ ـ الآثار الأخرى : ـ ألم في الأنسجة الحاوية على الورم .

ثالثاً ـ فنديزين (Vendesine (VDS :

الوزن الجزيئي ٨٥١,٩ دالتون .

التركيب الكيميائي : $C_{43}H_{55}N_5O_8H_2SO_4$

طريقة إعطاء الدواء : يعطى الفنديزين VDS ـ عادة بالحقن الوريدي ودفعة واحدة ويمكن أن يعطى بالتريب الوريدي المستمر ويمكن أن يحل بالمحلول السكري دكستروز ٥٪ أو بالمصل الفيزلوجي ويكون الدواء ثابتاً في هذه الحالة لمدة ٢٤ ساعة على الأقل بدرجة حرارة الغرفة ٢٢ ـ ٢٥° درجة مئوية وكما في الدوائين السابقين يجب الحذر من خروج الدواء خارج الوريد وتتخذ نفس الإجراءات المذكورة سابقاً في حال حدوث ذلك .

حرائك الدوائية هي نفسها حرائك الفنكرستين والفنبلاستين .

الإستطبابات :

الدواء متوفر فقط للأبحاث في الوقت الحاضر ولوحظ أن معدل الإستجابة في سرطان الرئة غير صغير الخلايا non smoll cell lung cancer بالمشاركة مابين السيسبلاتين و VDS أو VDS والميتومايسين أعلى من المشاركات الأخرى ولوحظ تأثير فعال الدواء

في أبيضاض الدم اللمفاوي الحاد ـ ابيضاض الدم النقوي المزمن الميلاتوم الخبيث ـ الأورام الصلبة عند الأطفال ـ سرطان الكلية ـ سرطان الثدي ـ سرطان المري وسرطان الكولون والمستقيم .

الجرعة :

عند إعطاء الدواء دفعة واحدة حقناً وريدياً الجرعة الدوائية ٣ ـ ٤ مغ / م٢ كل ٧ ـ ١٤ يوم ، عند إعطائه بالتريب الوريدي المستمر أو المتقطع الجرعة ١ ـ ٢ مغ / م٢ يومياً لمدة ١ ـ ٢ يوم وتقريباً ١,٢ مغ / م٢ يومياً لمدة ٥ أيام كل ٣ ـ ٤ أسابيع .

يجب إنقاص الجرعة عند الإضطراب الشديد في وظائف الكبد .

الآثار الجانبية :

١ ـ الدموية : نقص البيض أكثر شيوعاً ـ نقص الصفيحات أقل شيوعاً .

٢ ـ العصبية : تشوش حس ـ وإعتلال الأعصاب الحسي Distal sensoy neuropathy ـ الضعف العضلي وغياب المنعكسات العميقة ـ امساك ـ خزل الأمعاء ileus ـ الألم العضلي ـ احتباس البول ـ الدوار .

٣ ـ الأعراض الهضمية : إلتهاب الفم والأغشية المخاطية ـ غثيان ـ إقياء ـ قهم .

٤ ـ الجلدية : تساقط الشعر ـ طفح جلدي .

٥ ـ آثار أخرى : حمى ـ نعاس ـ إلتهاب الوريد phelebitis .

مجموعة الـ Epipodo phyllotoxin

١ ـ إيتوبوسيد Etoposide (vp16) :

ـ الوزن الجزيئي ٥٨٨,٦

ـ الصيغة الكيميائية : $C_{29}H_{32}O_{13}$

شكل رقم ١٦ يبين تركيب دواء (VP - 16)

طريقة إعطاء الدواء :

عند الحقن الوريدي يجب أن يمدد الدواء حتى يصل التركيز ٠,٢ أو ٠,٤ مغ/مل بسيروم سكري ٥٪ أو سيروم فيزيولوجي ٠,٩ ٪ وهو المفضل ويجب أن يعطى بتريب وريدي infusion على مدى ٣٠ ـ ٦٠ دقيقة لتجنب إنخفاض الضغط ويمكن إعطاء الدواء بتركيز على ٠,٦ مغ / مل ويعطى بمعدل ٢,٥ سم٣ بالدقيقة ، يمكن أن يسبب الدواء تخريشاً شديداً عند حقنه خارج الوريد كما يمكن أن يسبب الطفح الجلدي عند ملامسة الدواء لذلك يستحسن إستخدام القفازات عند حل الدواء ويجب غسل المنطقة التي تعرضت للدواء مباشرة بالماء والصابون ويمكن إعطاء الدواء عن طريق الفم .

آلية عمل الدواء :

وتعمل هذه المجموعة على منع إنقسام الخلية وتراكم الخلايا في المرحلة المتأخرة من طور التركيب S أو طور الراحة G2وبالرغم من أن الآلية الدقيقة لاتزال غير واضحة إلا أن الأذية الخلوية قد تنجم عن تحطم وحيد أو مزدوج في روابط الـ DNA.

الخصائص الدوائية :

عند البالغين وفي حال كون وظائف الكلية ووظائف الكبد طبيعية فإن تصريف الدواء من البلازما وهي عملية ثنائية الطور ونصف العمر النهائي يتراوح مابين ٣ ــ ١١ ساعة . تصفية الدواء الكلوية لاتعتمد على الجرعة وهذه التصفية تتراوح مابين ٧ إلى ٢٨ +- ٩,٧ مل / دقيقة / م٢ .

يستقلب الدواء بانفتاح حلقة اللاكتون والمستقلبات الناجمة ليست لها فعالية قوية مضادة للسرطان .

ـ يرتبط الدواء بشدة ببرونينات الدم (٩٤ ٪ من الدواء يرتبط بالبروتينات) .

فيما يلاحظ أن الدواء الحر غير المرتبط بالبروتين يكون أعلى في مصل المرضى المصابين بالسرطان منه عند المتطوعين غير المصابين به .

ـ لايخترق الدواء الحواجز الدماغية الوعائية بشكل فعال .

الإستطبابات :

١ ـ سرطان الخصية وسرطان الرئة صغير الخلايا .

٢ ـ لمفوما لاهودجكن N.H.L

٣ ـ الغرن عند الأطفال وغرن كاربوزي

٤ ـ Gestational trophoplastic tumor

٥ ـ له تأثير ضعيف في معالجة سرطان الثدي ـ الكلية ــ الميلانوم ــ سرطان المثانة ــ وسرطان عنق الرحم .

الجرعة الدوائية :

نادراً مايستخدم الـ VP16 كدواء وحيد إلا في معالجة غرن كابوزي حيث يعطى

بجرعة وريدية ١٥٠ مغ / م٢ /يوميا لمدة ٣ أيام كل ٤ أسابيع .

- بشكل عام الجرعة الوريدية هي ٥٠ - ١٥٠ مغ / م٢ يومياً لمدة ٣ إلى ٥ أيام كل ٣ - ٤ اسابيع .

- يمكن إعطائه كل يومين بجرعة ١٠٠ - ١٢٥ مغ / م٢ يومياً في الأيام ١ - ٣ - ٥ .

- الجرعة الاسبوعية تتراوح مابين ٢٠٠ ، ٢٥٠ مغ / م٢ اسبوعياً .

في سرطان الرئة صغير الخلايا فإن الجرعة عن طريق الفم عند العلاج لفترة طويلة (٢١ يوم) هي ٥٠ مغ/م٢/يومياً .

الآثار الجانبية :

١ - الدموية : تثبيط نقي العظم وهو متعلق بالجرعة الدوائية وإنخفاض المحببات شائع Granulocytopnca ويحدث الشفاء التام عادة بعد ٢٠ يوم من إعطاء الجرعة .

السمية التراكمية على نقي العظم غير شائعة .

٢ - المعوية : غثيان - إقياء - نقص الشهية والإسهال - عسرة البلع - التهاب الفم .

٣ - التحسسية (الأرجية) : انخفاض توتر شرياني عابر بعد الحقن السريع ويزول بتوقف حقن الدواء وإعطاء السوائل الوريدية .

الأعراض المشابهة للصدمة التأقية : مثل العرواءات - الحرارة - تسرع القلب - تشنج القصبات والزلة التنفسية يمكن أن تحدث ولكن بنسبة قليلة ٢ ٪ .

٤ - الجلدية : تساقط الشعر - ازدياد تصبغ الجلد وبشكل نادر عودة التهاب الجلد الشعاعي .

٥ - آثار أخرى : الكبدية وتحدث بجرعات عالية أذية كبدية قابلة للتراجع .

إعتلال أعصاب محيطية وهو إختلاط ناد ويحدث عادة عند إستخدام الفنكرستين مع الـ VP16 .

- القلبية : إحتشاء عضلة قلبية أو قصور قلب إحتقاني عند وجود آفة اكليلية سابقة .

٢ - تينيبوسيد (Teniposide (VM 26 :

الوزن الجزيئي ٦٥٦,٧ دالتون .

التركيب الكيميائي $C_{32}H_{32}O_{13}S$

الشكل رقم ١٧ يبين تركيب التنيبوسيد (Teniposide (VM26

طريقة إعطاء الدواء :

يجب إعطاء الدواء بالتريب الوريدي فقط intravenous infusion بعد تمديده بمحلول سكري ٥٪ أو سيروم ملحي ٠,٩٪ ويعطى لمدة ٤٥ دقيقة للإقلال من خطر حدوث هبوط التوتر الشرياني ، ويمكن إعطاء الدواء حقناً في المثانة في حال الأورام السطحية ويحل في هذه الحالة ٥٠ مغ من VM 26 بسيروم ملحي ٠,٩٪ كلور الصوديوم ويحقن خلال ساعة .

ويمكن أن يحدث التهاب المثانة الكيميائي عند ثلث المرضى .

الإستطبابات :

١ ـ لمفوما وأورام الدماغ (عند البالغين) .

٢ ـ ابيضاض الدم عند الأطفال بالمشاركة مع السيتوزين أرابينوزيد وخاصة ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وعند حدوث النكس وعند كون الإنذار سيء .

٣ ـ يمكن حقنه داخل المثانة في حال أورام المثانة .

الجرعة الدوائية :

الجرعة المثالية ونمط إعطاء الدواء لاتزال قيد الدراسة ولكن يعطى عادة بجرعة ١٥٠ ـ ٢٠٠ مغ / م٢ مرتين اسبوعياً لمدة أربعة أسابيع مشاركة مع باقي الأدوية في

معالجة أبيضاض الدم عند الأطفال .

في الأورام الصلبة يعطى بجرعة اسبوعية ٦٠ ـ ٩٠ مغ / م٢ أو يمكن إعطاء معالجة أكثر شدة وذلك بجرعة يومية ٦٠ مغ / م٢ لمدة ٥ أيام .

الآثار الجانبية :

١ ـ الدموية : تثبيط نقي العظم وخاصة نقص البيض **Leukopnea** يزداد معدل الحدوث عند وجود معالجة كيميائية سابقة أو شعاعية .

٢ ـ المعوية : غثيان ـ إقياء ـ اسهال ـ التهاب الفم .

٣ ـ آثار أخرى : إنخفاض توتر شرياني بعد الحقن السريع لذلك يعطى بتسريب وريدي على مدى ٣٠ ـ ٤٥ دقيقة ـ حمى ـ عرواءات ـ تشنج قصبات ـ الارتكاسات الشروية **urtecaira** والتوهج **Flushing** .

وهذه الآثار تتراجع لوحدها عند إيقاف الحقن ، ويمكن إعطاء الهيدروكورتيزون مع الـ **diphenhydramine** .

ـ تساقط الشعر .

ـ ارتفاع خمائر الكبد وإعتلال الأعصاب المحيطية .

مجموعة النتروسويوريا
Nitrosourea

وهي أدوية قابلة للإنحلال بالدسم ومشتقة من مركب ن ـ متيل ـ ن ـ نتروسويوريا N - methyl - N - nitrosourea ، وتستخدم سريرياً في علاج أورام الدماغ والجهاز الهضمي ـ اللمفوما ـ الميلانوم الخبيث وسرطان الرئة صغير الخلايا small cell lung cancer ولقد لوحظ أن هذه المجموعة تستطيع عبور الحواجز الدموية الدماغية (BB.B) وبتركيزها الدوائي الفعال . ولقد تم تصنيع العديد من المركبات المشتقة من MNU مثل Semustione (Methyl – carmustine (BCNU) – lomustine (CCNU) (CCNU - (PCNU) وهناك صاد حيوي من مركبات MNU ولكن طبيعي يؤخذ من الباكتريا streptomyces achromogenes يدعى دواء الستربتوزوتوسين streptozotocin وهو فعال تجاه الخلايا الإبيضاضية ولكنه سام على الخلايا B في البنكرياس ولذلك فإن استخدامه الحالي هو في علاج بعض الأورام الخبيثة خلايا الجزر islet cell tumor مثل insulinoma والكارسينوئيد carcinoid .

آلية عملها :

إن تفكك الدواء الكيميائي وإنتاج مجموعة أو سلسلة من الأجزاء المقلونة alkylating أو carbomyolate الجزيئات الخلوية الكبيرة cellular macro molecules ويعتبر النشاط المقلون للنترو سويوريا هو الآلية الأساسية لتأثيرها المضاد للأورام .

الآثار الجانبية :

بالنسبة لمجموعة الكلور إيثيل نتروسويوريا فإنها تؤدي لحدوث تأثيرات معوية وإختلاطين يحدان من جرعة الدواء وهما تثبيط نقي العظم التراكمي وأذية الأنابيب الكلوية وتلاحظ في ميثيل نيتروسويوريا Methyl nitrosourea وستربتيوزوتوسين streptozotocin ويمكن حدوث آثار مزمنة في الرئة والكليتن عند الإستخدام الطويل

كما يمكن أن تحدث الإختلاطات العصبية عند إستخدامها بجرعات عالية .

١ ـ الآثار المعوية : غثيان ـ إقياء ـ وهما شائعين في جميع المركبات والستريبتوزوتوسين يترافق بالإقياءات أكثر من غيره .

٢ ـ الآثار الرئوية : وتحدث عند الإستخدام المديد وتتظاهر بسعال جاف ـ زلة تنفسية ـ عند أكثر من ٥٠ ٪ من المرضى المعالجين بجرعة أكبر من ١٥٠٠ مغ / م٢ من دواء BCNU وتكون صورة الصدر طبيعية .

أدوية المجموعة :

١ ـ كارموستين (Carmustine (BCNU :

ويستخدم كدواء وحيد عند المرضى غير المعالجين سابقاً بجرعة ٢٠٠ مغ / م٢ ويعطى بتريب وريدي Infusion لمدة ١ ـ ٢ ساعة والحقن السريع يمكن أن يترافق بحس حرق وألم في مكان الحقن أوعلى طول الوريد وتكرر الجرعة كل ٦ أسابيع .

ويمكن إستخدام محلول الدواء بتركيز ٠,٥ ـ ٣ مغ / مل مع ٣٠ ٪ كحول بشكل موضعي في لمفوما الخلايا T الجلدية .

الإستطبابات :

١ ـ داء هودجكن ـ ولمفوما لاهودجكن ـ الورم النقوي المتعدد والميلانوم (كمعالجة ملطفة) .

٢ ـ إستطبابه الأساسي في معالجة أورام الدماغ البدئية لأنه قابل للإنحلال بالدسم ويعبر الحواجز الدماغية الوعائية .

٢ ـ Lomustine (CCNU) :

ويعطى عن طريق الفم وبجرعة ١٠٠ ـ ١٣٠ مغ / م٢ جرعة واحدة وتكرر كل ٦ أسابيع ويجب أن تخفض الجرعة عند إستخدامه مع أدوية أخرى مثبطة لنقي العظم .

ويعطى الدواء على معدة فارغة ويجب تجنب الكحول في اليوم الذي أعطي فيه الدواء.

الإستطبابات :

أورام الدماغ البدئية ـ سرطان الرئة صغير الخلايا ـ داء هودجكن ـ لمفوما لاهودجكن

- الورم النقوي المتعدد .

٣- Semustine (MeCCNU) :

ويعطى عن طريق الفم ويفرز عن طريق الكلية ويصل لـتراكيز كافيـة في السـائل الدماغي الشوكي ويمكن أن يؤدي للقصور الكلوي المزمن عند إعطائه بجرعة تراكميـة أكثر من ١٥٠ مغ / م٢ ويـترافق إستخدامه بازديـاد معـدل الإصابـة بابيضـاض الـدم الحاد.

٤- Streptozotocin (Zamosar)[R] :

وهـو مركـب طبيعـي مـن مركبـات النتروسـويوريا nitrosourea وينتـج بواسـطة العضوية الدقيقة المسماة streptomyces achromogenes ويعطى بالتريب الوريـدي ولمـدة ١٥ ـ ٦٠ دقيقة وأكثر الآثار الجانبية شيوعاً هـو الإقيـاء وأكثـر مـايحد مـن إستخدام الجرعة الدوائية السمية على الكلية .

الإستطبابات :

أورام الجـزر الخبيثـة Malignant Islet cell tumor ـــ الكارسـينوئيد ويسـتخدم مشاركة مع 5FU - أورام رأس البنكرياس .

الأنظيمات ومركبات أخرى

Ensymes and Random synthetics

١ - ل - اسبراجيناز L - asparaginase :

وهي خميرة مصدرها بكتريا تدعى E coli L - asparaginase وإستخدامها السريري الوحيد هو إحداث الهجوع في إبيضاض الدم اللمفاوي الحاد (A . L . L) وكدواء وحيد يمكن أن يترافق بمعدل إستجابة تام (CR) يصل لـ ٥٠ ـ ٦٠ ٪ ولكن فترة الهجوع الحاصلة قصيرة وسطياً ١ ـ ٨ أشهر ولذلك فإنه يستخدم مشاركة مع باقي الأدوية وليس للدواء أي فعالية في الأورام الصلبة .

آلية التأثير :

إن الخميرة تؤدي إلى تثبيط تركيب البروتينات وتثبط تركيب الحموض النووية DNA و RNA .

طريقة إعطاء الدواء :

يمكن إعطائه بالتريب الوريدي بعد حله بسيروم فيزيولوجي أو سكري ٥٪ ويعطى لمدة لاتقل عن ٣٠ دقيقة ويعطى حقناً عضلياً بعد حل بـ ٢ مل .

الجرعة الدوائية :

الجرعة الإعتيادية في ALL ٦٠٠٠ وحدة / م٢ كل يومين لمدة ٣ ـ ٤ اسابيع أو جرعة يومية ١٠٠٠ وحتى ٢٠,٠٠٠ وحدة / م٢ ولمدة ١٠ إلى ٢٠ يوم ويستخدم عادة مشاركة مع الأدوية الأخرى مثل الفنكرستين (VCR) والبريدينزولون .

الآثار الجانبية :

وتنجم عن الإرتكاسات التحسسية وهي عند البالغين أشد منها عند الأطفال .

١ ـ الأعراض الناجمة عن فرط التحسس ـ الحمى ـ الشرى ـ الزلة التنفسية ـ هبوط التوتر الشرياني ـ الألم الشرسوفي ـ يلاحظ عند ٢٥ ٪ من الحالات ويمكن أن تحدث الصدمة التأقية في ١٠ ٪ من الحالات وهي أشيع في الحقن الوريدي وعند إعطاء

المعالجة المتقطعة (كل أسبوع) أكثر من المعالجة المستمرة يومياً أو كل يومين .

- تعب عام ألم عضلي - القهم - غثيان - إقياء ويمكن أن ترتفع خمائر الكبد .

- يمكن أن يرتفع سكر الدم . ويختفي بعد إيقاف الدواء .

- إنخفاض الأميلاز المترافق مع أعراض التهاب البنكرياس (السمية على البنكرياس مرتبطة بالجرعة) وإيقاف الدواء يمكن أن يؤدي لتراجع الأعراض .

- يمكن أن يؤدي لإنخفاض الفيبرينوجين وعوامل التخثر (الثالث والتاسع والحادي عشر) .

- الحوادث التخثرية والنزفية أكثر شيوعاً في الجهاز العصبي المركزي (الإحتشاء القشري) Cortical Infraction والنزف داخل الدماغ intracerebral hemorrhage ، والأعراض قد تكون صداع - تراجع في الملكات العقلية - غثيان - إقياء - اختلاجات والإنذار عادة جيد .

يمكن أن يؤدي للهلوسة وسلوك غير ضبيعي وتتراجع الأعراض بإيقاف الدواء .

٢ - داكاربازين Dacarbazine (DTIC) :

آلية عمل الدواء :

ويعطى الدواء تأثيره المضاد للأورام من خلال تأثيره المقلون وإستقلابه في الكبد يؤدي إلى إنتاج مركب methyl diazonium وهذا المركب يثبط تركيب DNA .

طريقة إعطاء الدواء :

عند إعطائه بالحقن الوريدي وبسرعة يؤدي إلى ألم على طول الوريد ولذلك يفضل تمديده بـ ١٠٠ - ٢٠٠ مل من السيروم السكري أو الملحي ويعطى بتثريب وريدي لمدة ١٥ - ٣٠ دقيقة .

الجرعة الدوائية :

يُعطى بعدة طرق أكثرها شيوعاً هي ٢٥٠ مغ / م٢ يومياً ولمدة ٥ – ٦ أيام أو ٨٥٠ مغ / م٢ بيوم واحد ويمكن تكرار العلاج كل ٢١ يوم .

الإستطبابات : الميلانوم - أورام النسج الرخوة Soft tissue sarcomas - داء هودجكن -

الأورام البطنية العصبية المفرزة للهرمونات (APUDOMA) .

بالنسبة للميلانوم الخبيث يعتبر (DTIC) أكثر الأدوية فعالية ويستخدم كـدواء وحيـد في علاجه أما في باقي الامراض فيستخدم بمشاركة دوائية .

الآثار الجانبية :

- تثبيط نقي العظم وخاصة الكريات البيض والصفيحات .
- الغثيان ويكون شديداً في اليوم الأول ويمكن تخفيضه بإعطاء جرعة منخفضة في اليوم الأول ثم تزاد تدريجياً .
- التعب العام والألم العضلي بعد أسبوع من العلاج ويتراجع لوحده ودون علاج .
- يمكن أن يقوي من سمية الأدريامايسين على العضلة القلبية .

٣ - هيكساميثيل ميلامين (H . MM) Hexame thylmelanine :

على الرغم من فعالية الـدواء القليلـة في معالجـة سـرطان الثـدي وسـرطان بـاطن الرحـم - اللمفوما - سرطان المثانة المسبب بالبلهارسيا وسرطانات الـرأس والعنـق إلا أن أهميته السريرية تنبع من تأثيره على السرطانة الغدية للمبيض وسرطان القصبات .

آلية التأثير :

آلية التأثير لاتزال غير معروفة ولكن يعتقد بأن الدواء يثبط تكون الــ DNA و الــ RNA.

الخصائص الدوائية :

يعطى الدواء عن طريق الفم ويمتص من الجهاز الهضمي بسـرعة ويتـم اسـتقلاب الدواء في الكبد .

- تصف العمر في البلازما ٢,٩ - ١٠,٢ ساعة ويبلغ تركيز الدواء في السائل الدمـاغي الشوكي ٦ ٪ من تركيزه في البلازما .

طريقة إعطاء الدواء :

يُعطى الدواء عن طريق الفم وبجرعات يوميـة تؤخـذ بعـد الطعـام ويمكـن إعطـاء البيريدوكسين PYRIDOXINE مع الدواء للإقلال من سمية الدواء على الأعصاب المحيطية

ولكن لم تثبت هذه الطريقة أي فعالية .

الجرعة الدوائية :

أكثر الأنظمة العلاجية تعطي H . MM بجرعة ٤ - ١٢ مغ / م٢ وتكـرر كـل ٢٨ إلى ٤٢ يوم .

الآثار الجانبية :

- تثبيط نقي العظم (متوسط) .

- غثيان - إقياء - اسهال - قهم - تشنجات بطنية .

- الغثيان يبدأ عادة بعد عدة أيام من بدء العلاج .

- إعتلال إعصاب محيطية (تشوش حسي - ضعف عضلي) .

- رنح - رجفان tremors وزيادة المنعكسات .

- أعراض عصبيـة أخـرى مثـل الهلوسـة ـ الإختلاجـات الإكتئـاب وتـتراجع بإيقـاف الدواء.

٤ - هيدروكسي يوريا (Hydroxy urea (H . U) :

ويستخدم بشكل واسـع في عـلاج ابيضـاض الـدم النقـوي المزمـن وفي الحـالات الدموية الأخرى مثل : إحمرار الدم Polycy Themia Vera .

- الفرفرية الأساسية - الإبيضاض الحاد ويسبب الدواء نقص عابر وسـريع في الكريـات البيض والصفيحات الدموية .

في الهجمة الحادة Blastic crises من ابيضاض الـدم النقـوي المزمـن يعتـبر الهيدروكسـي يوريا الدواء الأساسي الذي يُبدأ به خلال فترة وضع الخطة العلاجية المناسبة .

- أظهر الدواء فعالية في علاج سرطان الكلية - الميلانوم - سرطان المبيض ـــ سـرطانات الرأس والعنق - سرطان البروسـتات حيـث يشـارك مـع بـاقي الأدويـة أو مـع المعالجـة الشعاعية .

طريقة إعطاء الدواء :

يعطى عن طريق الفم وبعدة جرعات يومية أو بجرعة يومية وحيدة وفي حال عدم

مقدرة المريض على البلع يمكن أن يحل محتوى الكبسولة مع الماء أو يؤخذ مع الطعام .

الجرعة :

الجرعة الإعتيادية اليومية ٢٠ - ٥٠ مغ / كغ حتى ينخفض تعداد الكريات لـ أقل من ٥٠,٠٠٠ في الليتر ثم بعد ذلك تعدل الجرعة أو توقف المعالجة بشكل مؤقت وعند معظم المرضى يمكن السيطرة على الأعراض بجرعة يومية ١ - ٣ غ وبالنسبة لباقي الأمراض الدموية فإن الجرعة هي نفسها .

- في الأورام الصلبة : يُعطى الدواء بجرعة ٢٠ - ٣٠ مغ / كغ يومياً أو ٨٠ مع / كغ كل ٣ أيام وتوقف المعالجة إذا هبطت الكريات البيض أقل من ٢٥٠٠ / مم٣ أو الصفيحات لأقل من ١٠٠,٠٠٠ مم٣ .

الآثار الجانبية :

- تثبيط نقي العظم وخاصة إنخفاض البيض وتبدأ بعد ١٠ أيام .

- الغثيان - الإسهال - إمساك - إلتهاب الفم .

٥ - الميتوتان (Mitotane (lysodren [R] :

الإستخدام السريري الوحيد لهذا الدواء هو معالجة سرطان قشر الكظر في حالة النكس أو عدم إمكانية الإستئصال أو في حال وجود نقائل كما جرب إستخدام الدواء في المعالجة المتممة .

طريقة إعطاء الدواء :

يعطى الدواء عن طريق الفم ولما كان الدواء يتركز في الشحوم فإنه يجب أن يعطى مع وجبات فقيرة بالدسم ويجب أن يعطى مع الدواء الستروئيدات لتعويض انخفاض الـ glycocorticoids الناجم عن الدواء (مثل كورتيزون امسيتات cortisonacetate٢٥ مغ صباحاً و ١٢,٥ مغ مساءً) ويجب الإستمرار بهذه المعالجة التعويضية للستروئيدات لمدة شهر على الأقل بعد إيقاف الدواء وتستمر هذه المعالجة إذا كان هناك قصور بوظائف قشر الكظر .

الجرعة :

الجرعة البدئية الإعتيادية هي من ٢ ــ ٦ غ / يومياً تعطى على ثلاث أو أربع جرعات وتُزاد هذه الجرعة تدريجياً حتى تصل لـ ٩ ــ ١٠ غ يومياً حتى حدوث السمية أو حتى وصول تركيز الدواء من المصل لـ ١٠ ميكروغرام / مل وقد سجلت جرعات قصوى هي ١٨ ـ ١٩ غ يومياً وتستمر المعالجة عادة لفترات طويلة من الزمن ولكن إذا لم نحصل على إستجابة خلال ٣ أشهر فإن ذلك يعني فشل المعالجة .

الآثار الجانبية :

نقص شهية ـ غثيان ـ إقياءات ـ إسهال ــ وتحدث عند معظم المرضى عندما تكون الجرعة اليومية ٨ ـ ١٠ غ .

ـ الآثار العصبية : الإكتئاب الشديد ـ النعاس ـ الدوار ــ الرنح Ataxia إضطرابات في الرؤية ـ طفح جلدي تحسسي ـ بعض الآثار النادرة (إلتهاب المثانة نزفي ـ بيلة بروتينية ـ بيلة دموية ـ إرتفاع توتر شرياني ـ ألم عضلي ــ هبوط الكريات البيض ــ إرتفاع خمائر الكبد والحمى) .

٦ ـ برو كاربازين (^{R} procarbazine (Natulan :

بالرغم من فعالية الدواء في معالجة إحمرار الدم polycythemia vera ــ الميلاتوم medulloblastoma ـ سرطان القصبات والورم النقوي المتعدد إلا أن أكثر الإستخدامات السريرية هي في المشاركات الدوائية لمعالجة داء هودجكن ولمفوما لاهودجكن .

آلية التأثير :

إن استقلاب الدواء في الكبد يؤدي إلى إنتاج جذور حرّة نشطة مثل بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide والفورم الدهيد Formaldehyde والهيدروكسيل التي تقلون الحمض النووي DNA والدواء يعمل على المرحلة S من دورة الحياة .

طريقة الإعطاء :

الدواء سريع الإمتصاص من الجهاز الهضمي لذلك يعطى عن طريق الفم بثلاث جرعات يومية ويجب ألا يستخدم مع دواء الإيثانول Ethanol أو الإفيدرين ephedrine .

ـ مضاد الهيستامين ومضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات tricyclic anti depresent وعـدم إستخدامه مع بعض الأطعمة الغنية بالتـيرامين tyramine (مثـل الجبنـة والمـوز) ويجـب الإبتعاد عن إعطاء المنومات القوية مثل الباربيتورات (barbiturate) لأن للبروكاربازين تأثير منوم متوسط .

الجرعة :

الجرعة الإعتيادية ٥٠ ـ ٢٠٠ مغ / م٢ يومياً لمدة ١٠ ـ ٢٠ يوم وتخفض الجرعة عند تراجع وظائف الكبد والكلية .

الآثار الجانبية :

تثبيط نقي العظم الذي قد يبدأ متأخراً (بعـد ٤ أسـابيع) ويحتـاج لفـترة طويلـة للشفاء (٦ أسابيع) .

ـ التأثيرات الهضمية : غثيان ـ قهم ــ الإسـهال ــ ويمكـن الإقـلال منهـا بـالبدء بجرعـة منخفضة ثم زيادتها تدريجياً .

ـ الآثار التحسسية : الطفح الجلدي ـ الإرتشاحات الرئوية ـ والحمـى ويمكـن الإقـلال منها بإستخدام الستروئيدات القشرية corticosteroidcs .

ـ التأثيرات العصبية: إكتئاب ـ الأرق ـ العصبية ـ الهلوسة ـ الرنح ـ التشوش الحسـي ــ الإختلاجات .

ـ غياب الحيوانات المنوية والطمث يمكـن أن يحـدث بالجرعـات العاليـة وقـد لاتـتراجع حتى بتوقيف الدواء .

ـ للدواء تأثير مسرطن .

٧ ـ السيسبلاتين (Cisplatin (Platinol R :

ـ الإسم الكيميائي (cis - diammine dichlorolpatinum II (CDDP . وله طيف واسع في معالجة الأورام ولكن دوره في معالجة سرطان الخصية لايزال هو الأهم حتى وقتنا هـذا ففي حال وجود نقائل من سرطان الخصية فإن معدل الإستجابة التام للأنظمة الحاويـة على السيسبلاتين يصل حتى ٨٠ ٪ وقد تم شفاء ٧٠ ٪ مـن الحـالات وكذلـك كـل

الحالات المبكرة من سرطان الخصية وذلك بإعطاء الأنظمة الحاوية على السيسبلاتين كمعالجة متممة .

ويعتبر السيسبلاتين من أكثر الأدوية فعالية في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا (S . C . L . C) وفي معالجة الغرن العظمي المتقدم osteosarcoma وقد تم إستخدامه حديثاً في المعالجة المتممة لهذا المرض ولكن تأثيره أقل على باقي أورام النسج الرخوة ويستخدم السيسبلاتين أيضاً في معالجة سرطان المثانة ـ البروستات ـ سرطان عنق الرحم - باطن الرحم وسرطان المبيض .

وكما يستخدم في معالجة سرطان الرأس والعنق وسرطان المري وأورام thymos التيموس والميلانوم الخبيث وله فعالية أيضاً في سرطان الثدي وورم الأرومات العصبية Neuroblastoma .

الخصائص الدوائية :

تصفية الدواء من البلازما تتم بسرعة خلال الساعتين الأولتين من الحقن ولكن بعد ذلك تتباطأ عملية التصفية وذلك لإرتباط الدواء ببروتينات البلازما والكريات الحمر ويتطاول زمن التصفية بشكل كبير في حال تراجع وظائف الكلية أو الحبن .

يخترق الدواء بشكل ضعيف الحواجز الدماغية الوعائية ولكنه يدخل السائل الدماغي الشوكي بعد الحقن الوريدي بتراكيز قليلة . يفرز الدواء بشكل رئيسي في البول .

طريقة إعطاء الدواء :

يعطى الدواء عادة بالتريب الوريدي intravenous infusion كما يمكن إعطائه بالحقن داخل البريتوان ولكن لاتزال قيد التجربة . في البداية كان الدواء يعطى حقناً وريدياً ودفعة واحدة ولكن السمية الكلوية ألغت هذه الطريقة ويجب إماهة المريض بإعطاء السيروم الملحي ولعدة ساعات قبل إعطاء الدواء الذي يمدد أيضاً بالسيروم الفيزيولوجي (٩ ٪ كلور الصوديوم) بتركيز دوائي ٠,١ إلى ١ مغ / مل كما يعطى المانيتول ٢٥ ـ ٥٠ مغ أو الفيوروسيميد Furosemide ١٠ ـ ٤٠ مغ عند بدء إعطاء

الدواء وأخيراً فإن الدواء يعطى بتريب وريدي خلال ١ ـ ٢٤ ساعة للإقلال من الإقياء والسمية الكلوية.

الجرعة الدوائية :

ويعطى بجرعات متنوعة ولكن بشكل عام يعطى بجرعة ٤٠ ـ ١٢٠ مغ / م٢ بجرعة واحدة أو بـ ٥ ـ ٣٣ مغ / م٢ يومياً ولمدة ٣ ـ ٥ أيام ويكرر بفواصل زمنية تتراوح من ١ ـ ٤ أسابيع حسب تحمل المريض .

الآثار الجانبية :

ـ السمية الكلوية ولكن يمكن تجنبها بالإماهة الجيدة .

ـ الآثار الهضمية : غثيان ـ إقياء خلال الـ ٢٤ ساعة ويجب أن تعطى مضادات الإقياء بشكل وقائي ويستمر لمدة اسبوع بعد إعطاء الدواء .

ـ تثبيط نقي العظم .

ـ الآثار التحسسية مثل ظاهرة فرط التحسس (شرى ـ طفح جلدي ـ الصدمة التأقية) . ويمكن السيطرة على الأعراض بإعطاء مضادات الهيستامين والستروئيدات القشرية وأحياناً الأدرينالين .

الآثار تحت الحادة :

ـ يعتبر السيسبلاتين ساماً على الأنابيب الكلوية وخاصة القطعة S القريبة وتزداد هذه السمية عند إستخدام الأمينو غليكوزيد ولذلك تستخدم بحذر عند الاشخاص المعالجين سابقاً بالسيسبلاتين .

ـ إنخفاض المغنزيوم يحدث في ٦٠ ٪ من الحالات وذلك لزيادة المغنزيوم في البول ولكن غير شائع حدوث الأعراض مثل الإضطرابات العضلية العصبية .

وإن إعطاء المغنزيوم وقائياً لايمنع زيادة طرح المغنزيوم من الكلية ولكن إذا حدث هبوط الكالسيوم في المصل فيجب تعويض المغنزيوم قبل إعاضة الكالسيوم .

ـ يسبب الدواء عقم مؤقت عند معظم المرضى وخاصة عند المعالجين بسبب سرطان الخصية فيلاحظ غياب الحيوانات المنوية بعد الجرعة الثانية ولكن يمكن أن يعود التعداد

للطبيعي عند ٤٠ ٪ من المرضى بعد ١,٥ ـ ٢ سنة .

الآثار المزمنة : ـ السمية العصبية والتي تتظاهر باعتلال الأعصاب المحيطية .

ـ السمية على العصب السمعي (إضطرابات دهليزية ـ الصمم) .

ـ ظاهرة رينود الوعائية ـ الحوادث الدماغية الوعائية (C.V.A) .

ـ إمكانية حدوث سرطان آخر أو ابيضاض دم .

٨ ـ كاربوبلاتين Carboplatin :

تم تصنيع الدواء عام ١٩٨٠ من قبل العالمين كلير و روزنبرغ clear and rosenberg وهو أول مشابهات السيسبلاتين وله نفس الفعالية .

طريقة إعطاء الدواء :

ويعطى بتشريب وريدي خلال ١٥ دقيقة أو أكثر وليس هناك حاجة للإماهة قبل حقن الدواء أو إعطاء المدرات ويمكن إعطاءه حقناً بالبريتوان ولكنها لاتزال قيد التجربة .

الجرعة الدوائية :

يعطى كدواء وحيد بجرعة دوائية ٤٠٠ ـ ٥٠٠ مغ / م٢ في اليوم الأول كل ٢٨ يوم في الحالة العامة الحسنة والصورة الدموية الجيدة بجرعة ٢٤٠ ـ ٣٢٠ مغ / م٢ عندما يكون هناك إنخفاض في التعداد الدموي (الكريات أكثر من ٢٠٠٠ / م٢ والصفيحات أكثر من ١٠٠,٠٠ / م٣) .

الآثار الجانبية :

ـ تثبيط نقي العظم .

ـ السمية على الكلية غير شائعة .

ـ الإقياء يلاحظ عند ٥٠ ٪ من المرضى عادة خلال الـ ٦ ساعات الأولى ويتراجع بعد ١٢ ساعة .

ـ السمية على الأعصاب المحيطة والسمية على العصب السمعي .

ـ تساقط الأشعار والطفح الجلدي .

الأدوية الهرمونية في معالجة السرطان

Hormonal agents for the treatment of cancer

المعالجة الهرمونية للسرطان جزء مهم وفعال لعلاج كثير من السرطانات الحساسة للهرمونات مثل سرطان الثدي ـ سرطان باطن الرحم والبروستات التي يمكن علاجها بشكل فعال بالتداخلات الهرمونية (الضهي والخصي الجراحي surgical ablative ـ المركبات الشبيهة بالهرمونات ـ مضادات الهرمونات) .

في الأمراض اللمفاوية الخبيثة (لمفوما ـ هودجكن ـ ابيضاض الدم ـ الورم النقوي) فإن إستخدام الستروئيدات القشرية جزء من المعالجة وهناك بعض الحالات التي يمكن إستخدام المعالجة الهرمونية فيها مثل سرطان المبيض ـ الكلية ـ الميلانوم .

وأخيراً يمكن إستخدام بعض الهرمونات في المعالجة الداعمة Supportive Care مثل الستروئيدات كمضادات إقياء والأندروجين كعوامل مساعدة على البناء anabolic والبروجيسترون كفاتح للشهية ودواء يساعدعلى البناء .

١ ـ الستروئيدات القشرية :

وتعدل من تركيب الـ DNA ـ الإنقسام الخلوي ونمو الخلية وتمايزها diffrentiation وتتوسط في استقلاب الخلية السليمة والسرطانية .

أبحاث عديدة بينت قدرة الستروئيدات القشرية على قتل الخلية الخبيثة في اللمفوما وذلك بتنظيم دورة حياة الخلية بإدخال الخلية بطور الراحة G_0 و G_1 أما الآلية الدقيقة لإنحلال الخلية فلا تزال غير معروفة .

ولكن بعض الدراسات الحديثة بينت قدرة الديكساميثازون على التثبيط النوعي لانتاج الانترلوكين interleukin 2 والغاما انترفيرون interferon ـ γ . كما بينت الدراسات على قدرة الديكساميثازون على إنتاج عوامل النمو ـ بيتا transforming growth factor - β . في سرطان الثدي الذي تكون فيه المستقبلات الاستروجينية إيجابية

وهذه العوامل مثبطات قوية لنمو الخلايا السرطانية لسرطان الثدي سواءً كانت إيجابية أو سلبية المستقبلات .

بعض أنواع الستروئيدات القشرية المستخدمة سريرياً :

١ - كورتيزون أسيتات - cortison acetate .

الجرعة ٢٥ - ٣٠٠ ملغ يومياً حسب المرض والإستطباب .

٢ - هيدروكورتيزون - Hydrocortisone .

الجرعة ٢٠ - ٢٤٠ ملغ / يومياً حسب المرض والإستطباب .

٣ - بريدنيزولون - prednisolone .

الجرعة من ٥ - ١٠٠ ملغ / يومياً حسب المرض والإستطباب .

٤ - بريدينزون - prednisone .

الجرعة من ٥ - ١٠٠ ملغ / يومياً .

٥- ميثيل بريدينزولون methyl prednisolone .

الجرعة ٤ وحتى ٢٠٠ ملغ يومياً حسب المرض والإستطباب .

٦ - ديكساميثازون - dexamethason .

الإستطبابات :

تعتبر جزء من علاج عدة أمراض خبيثة مثل :

- ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد A L L .
- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن C . L . L
- الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma
- داء هودجكن ولمفوما لاهودجكن .

بالإضافة لذلك تلعب الستروئيدات القشرية دوراً في الإقلال من تفاعلات الأضداد في فقر الدم الإنحلالي وإنخفاض الصفيحات المناعي Immunothrombocytopnea.
وعند إستخدامها في هذه الحالة تعطى لفترة طويلة وبجرعة قليلة من ١٠ ــ ٢٠ ملغ / يومياً .

في داء هودجكن ولمفوما لاهودجكن تعتبر جزءاً من النظام العلاجي وتُعطى بجرعة ٦٠ ـ ١٠٠ ملغ / يومياً ولمدة ٧ سبعة أيام إلى ١٤ يوماً .

ـ يمكن إستخدامها كمضادات إقياء خاصة الديكساميثازون وبجرعة ١٠ ملغ .

ـ يمكن أن تستخدم في تحسين الأعراض مثل الإقلال من وذمة الدماغ وفي حال القصور التنفسي وفي إرتفاع كالسيوم المصل وفي تخفيف الألم الناجم عن النقائل العظمية.

٢ ـ الإستروجينات Estrogens :

لقد أثبتت عدة دراسات على قدرة الإستروجين لتنبيه إنتاج عوامل نمو هرمونية في خلايا سرطان الثدي حيث يرتبط الإستروجين بمستقبلات خاصة في الخلية وينبه إنتاج أنزيمات مثل DNA polymerase ـــ ثيمدين كيناز thymedin kinase ـــ ويوريدين كيناز uridine kinase وأنزيمات أخرى .

كما لوحظ منذ سنوات طويلة أن سرطان البروستات يتأثر بالأندوجين لذلك يتراجع الورم باستئصال الخصيتين أو بإعطاء الإستروجين بجرعاته الدوائية ومنذ ذلك الوقت عرف أن تثبيط إنتاج الإندروجين هي المعالجة الأساسية لسرطان البروستات المنتشر .

وخلال السنوات القليلة الماضية تم تكثيف الجهود العلمية لزيادة المعرفة حول السيطرة على سرطان البروستات بالمعالجة الهرمونية ولوحظ أن ٩٠ ـــ ٩٥ ٪ من الإندروجين عند الرجل يفرز من الخصية gonadal testesteron . وينظم إفرازه بواسطة النخامة بالهرمون الملوتن (L . H) Luteinizing Hormone وخلال العقد الماضي تم إكتشاف هرمون يفرز من تحت المهاد HYPOTHALAMUS يدعى الهرمون الحاث لإفراز القند Gonadotropine Hormone Relzing H . (G . N . R . H) وتبين أنه المسؤول المباشر عن تركيب وإفراز : القند Gonadotropine من النخامة و LH والهرمون الحاث للجريب Follicular - Stimulating Hormone FSH . وفيما بعد تبين أن عدة مركبات

مشابهة للـ GNRH يمكن أن تثبط إفراز L . H و FSH وبالتالي التستستيرون أمادور الكظر والهرمونات المفرزة منه في نمو سرطان البروستات لايزال قيد الدراسة .

المركبات الإستروجينية المستخدمة سريرياً :

١ ـ دي إيثيل ستلبيستيرول (Diethyl stilbesterol (DES .

ـ في سرطان الثدي ٥ ملغ ثلاث مرات يومياً أو أكثر .

ـ في سرطان البروستات ١ ـ ٣ مغ يومياً .

٢ ـ إستراديول Estradiol

ـ سرطان الثدي ١ مغ ثلاث مرات يومياً .

ـ سرطان البروستات ٠,١٥ ـ ٢ مغ يومياً .

٣ ـ conjucated estrogen

ـ سرطان الثدي ١٠ مغ ثلاث مرات يومياً

ـ سرطان البروستات ١,٢٥ ـ ٢,٥ مغ يومياً .

٤ ـ الإستروجين Esterified Estrogen

ـ سرطان الثدي ١٠ مغ ثلاث مرات يومياً .

ـ سرطان البروستات ١,٢٥ ـ ٢,٥ مغ يومياً .

٥ ـ كلوروتياسنزين chlorotiasensine

ـ سرطان البروستات ١٢ حتى ٢٥ مغ يومياً .

لقد تبين أن للإستروجين بجرعاته العلاجية تأثير فعال في علاج سرطان الثدي المنتشر Metastatic Breast Cancer وسرطان البروستات . بالنسبة لسرطان الثدي فإن معدل الإستجابة للمعالجة الهرمونية متعلق بالمظاهر الحيوية للورم والمريضة فقد أثبتت الدراسات على تأثير المستقبلات الإستروجينية في الخلية الورمية على الإستجابة إذ لوحظ أن ٥٠ ٪ من حالات المستقبلات الإستروجينية الإيجابية و٣٠٪ من الحالات بعد سن اليأس غير معروفة المستقبلات تستجيب للمعالجة الهرمونية والإستجابة الكبيرة

تلاحظ في حال إصابة النسج الرخوة (تدي ـ عقدلمفاوية ـ جلد) أكثر من الإصابات الحشوية فيما عدا النقائل الرئوية والإنصباب الجنبي فإنهما يستجيبان للمعالجة كما في حالة النسج الرخوة .

إن إستخدام الإستروجين محدود عادة في المريضات بعد سن اليأس وأكثر الأنواع إستخداماً هو DES وتبدأ الجرعة من ٥ ـ ١٠ مغ يومياً وتزاد تدريجياً للحد الأقصى المحتمل من قبل المريضة (١٥ ـ ٢٥ مغ يومياً) .

ـ أكثر أنواع الإستروجين إستخداماً في سرطان البروستات هو DES ولقد لوحظ أن الجرعة ١ مغ و٥ مغ يومياً متساوية في التأثير ولكن إمكانية حدوث الإختلاطات القلبية الوعائية تكون أقل في الجرعة المنخفضة .

أكثر اختلاطات المعالجة هي التثدي ـ الصفات الأنثوية الأخرى مثل نعومة الصوت ـ توزع الدهون والأشعار في الجسم وأخيراً الإضطرابات القلبية الوعائية .

ـ الآثار الجانبية للإستروجين عند إعطائه بالجرعة العلاجية نقص شهية ـ غثيان وإقياء تضخم ومضض في الثدي ـ إحتباس سوائل ـ صداع وفرط تصبغ الحلمة وثنيات الجلد.

٣ ـ البروجيستيرون Progestines :

ولها تأثير على تكاثر وتمايز الخلية وآلية تأثيرها تشمل التأثير غير المباشر على ماتحت المهاد ـ النخامة pituitary - hypothalamus حيث تثبط الهرمون المحرر للقند G.N.R.H .

ولقد لوحظ أن هناك مستقبلات خلوية خاصة بالبروجيسترون وبينت الدراسات قدرة البروجيسترون على تثبيط نمو الخلية الورمية في سرطان الثدي إذا كانت مستقبلات الإستروجين والبروجيسترون إيجابية وعدم تأثيره في حال كون هذه المستقبلات سلبية .

المركبات المستخدمة سريرياً :

١ ـ ميدروكسي بروجيسترون **Medroxy progesterone acetate**

الجرعة بسرطان الثدي ≤ ٤٠٠ مغ / اسبوعياً .

سرطان البروستات ≤ ٤٠٠ مغ / اسبوعياً .

سرطان باطن الرحم ≤ ١ غ اسبوعياً .

٢ ـ هيدروكسي بروجيسترون **Hydroxy progesterone**

سرطان الثدي ≤ ٤٠٠ مغ / اسبوعياً .

سرطان البروستات ≤ ٤٠٠ مغ / اسبوعياً .

سرطان باطن الرحم ≤ ١ غ / اسبوعياً .

٣ ـ ميجيستيرول **Megestrol acctate (Megace [R])**

الجرعة : سرطان الثدي ≤١٦٠ مغ يومياً .

ـ سرطان البروستات ≤٣٢٠ ملغ / يومياً .

ـ سرطان باطن الرحم ≤٣٢٠ مغ / يومياً .

وتبين أن للبروجيستيرون تأثير على سرطان المبيض كما تبين أن هناك مستقبلات للبروجيستيرون والإستروجين في خلايا سرطان المبيض وقد إستخدمت جرعات عالية من البروجيستيرون ٤٠٠ ـ ٨٠٠ مغ **Megestrol** بمفرده أو بالمشاركة مع دواء كيميائي مضاد للسرطان .

في الماضي كان البروجيستيرون يستخدم في معالجة سرطان الكلية حيث وجد أن معدل الإستجابة يصل حتى ١٦٪ ولكن التقارير الحديثة لاتشير لهذه الإستجابة .

إلغاء الإفراز جراحياً Surgical ablative therapy :

الضهي والخصي **castration** ـ استئصال النخامة **hypophysectomy** واستئصال الكظر **adrenalectomy** . هي الوسائل الجراحية لتعديل الحالة الهرمونية ـ استئصال الخصية عند الإصابة بسرطان الثدي عند الرجال وسرطان البروستات واستئصال

المبيضين عند المصابات بسرطان الثدي هي أكثر الوسائل إستخداماً وشيوعاً وفعالية أما استئصال النخامة والكظر فهما وسيلتان تتميزان بالصعوبة والتعقيد على الرغم من نتائجها وتأثيرها في سرطان الثدي ولكن لوجود دواء الأمينو غلوتيناميد aminoglutethemide الذي يؤدي لنفس نتائج استئصال الكظر ووجود الأدوية الهرمونية الأخرى جعل من هاتين الوسيلتين أقل إستخداماً .

وعند النساء في سن النشاط التناسلي وفي حال اصابتهن بسرطان الثدي المتقدم فإن إستئصال المبيضين (ضهي جراحي) يعتبر خطوة أساسية في العلاج ومعدل الإستجابة يعتمد على حالة المستقبلات الهرمونية وفي حال عدم معرفة المستقبلات معدل الإستجابة ٣٠٪ وعند كون المستقبلات إيجابية ٥٠٪ والأكثر أهمية أن إستئصال المبيضين يمكن أن يكون معالجة هرمونية فعالة عند حدوث النكس في سن النشاط التناسلي .

- إستئصال المبيض كمعالجة متممة Adjuvent تم دراسته قبل توفر المعلومات عن المستقبلات الهرمونية بعض الدراسات أشارت إلى أنه يؤدي إلى زيادة معدل الحياة والإقلال من معدل النكس الموضعي ولكن في هذه الحالة لايمكن أن نراقب الإستجابة للمعالجة الهرمونية ولذلك لم يعد هذا الإجراء مستطباً حالياً أما بالنسبة للرجال فإن إستئصال الخصيتين هي الخطوة الأساسية في المعالجة الهرمونية .

مضادات الإستروجين anti Estrogens :

وهي أدوية تثبط فعل الإستروجين بمنع إرتباط الإستراديول مع المستقبلات الإستروجينية وكذلك تزيد من ارتباط الهرمونات الجنسية مع البروتينات في المصل مما يؤدي للإقلال من مستوى الإستراديول الحر في الدم .

المركبات المتوفرة للإستخدام السريري :

١ - تاموكسيفين Tomoxifen :

وباكتشافه أصبح من الممكن المعالجة بأعراض جانبية قليلة وخاصة في الورم ذو

المستقبلات الإيجابية ويعتبر حالياً الدواء الهرموني الأول والعلاج المثالي للمريضات في سن اليأس والجرعة الإعتيادية هي ١٠ مغ مرتين يومياً والجرعات العالية تزيد من السمية دون أي زيادة في الفعالية . في حال كون المستقبلات الإستروجينية إيجابية +ER فإن الورم يستجيب للمعالجة الهرمونية بمعدل ٣٥ ـ ٧٠٪ (حسب موقع الورم) أما في حال كون المستقبلات سلبية -ER فإن الإستجابة لاتتجاوز الـ ٥٪ على الرغم من أن الإستجابة للتاموكسيفين لوحظت في ١٥ ٪ من الحالات سلبية المستقبلات -ER هذا بالنسبة للمريضات في سن اليأس أمادور التاموكسيفين في سن النشاط التناسلي فلم يزل قيد الدراسة ولكن يبدو أن معدل الإستجابة يشابه معدل الإستجابة لاستئصال المبيضين ولكن إستخدام التاموكسيفين يأتي في الدرجة الثانية بعد الضهي الجراحي أما إستخدام التاموكسيفين كمعالجة متممة Adjuvent . فإنه أدى إلى زيادة معدل الحياة وإقلال معدل النكس عند المريضات بعد سن اليأس إذا كانت المستقبلات إيجابية +ER وبينت الدراسات أيضاً على إقلال التاموكسيفين لمعدل النكس عند المريضات بعدسن اليأس وعند كون العقد سلبية وخاصة إذا كانت المستقبلات إيجابية لكن لم يلاحظ أي ازدياد في معدل الحياة . إستخدام التاموكسيفين كمعالجة متممة عند مريضات سن اليأس في حال كون المستقبلات سلبية وعند المريضات في سن النشاط التناسلي لايزال قيد الدراسة .

٢ ـ مثبطات الأروماتيز Aromatase inhibtors : أمينو غلوتيثيميد Amimoglite themide (A . G) ويثبط إنقلاب الكوليسترول إلى حاما ٥ ـ برغنيولون 5 - pregnelone ـ δ بالتثبيط التنافسي مع سيتوكروم ب ـ ٤٥٠ cytochrom p - 450 . وهذا يثبط تشكل الأندروجين وبالتالي (A G) يثبط إنتاج الأندروجين والألدستيرون من الكظر وكذلك يثبط عملية الـ Aromatization التي يتم فيها تحول الأندورجين إلى الإستروجين.

الآثار الجانبية للدواء هي : الغثيان ـ الإقياء ـ التعاس ـ الرنح ـ الطفح الجلدي ـ نقص

الصفيحات ونقص نشاط الكظر .

أما الدواء المسمى ٤ ـ هيدروكسي أندروستينيديون (40 HA) 4 - hydroxy stenedione فإنه دواء فعال وآثاره الجانبية قليلة ولايحتاج لإعطاء الستروئيدات القشرية (معالجة تعويضية) كما في (A . G) ولذلك قد يكون له دوراً مهماً في سرطان الثدي فهو يثبط تحول الأندروستينديون androstenedione للأستروجين .

الأمينوغلوتيثيميد A . G دواء يُعطي مفعولاً مشابهاً لاستئصال الكظر لذلك فهو يستخدم في معالجة سرطان الثدي المنتشر وسرطان البروستات أما الـ (4.0HA) فيستخدم في علاج سرطان الثدي . بالنسبة لجرعة الـ A . G فهي ٢٥٠ مغ ٤ مرات يومياً ونظراً لآثاره الجانبية فإنه يستخدم كخط ثالث بعد إستخدام التاموكسيفين والبروجيسترون ويحتاج إستخدامه لتعويض الستروئيدات بإعطاء الهيدروكورتيزون ٤٠ ـ ١٠٠ مغ يومياً أو مايعادلها .

٣ ـ الاندروجين Androgens :

الآلية التي يتم فيها تثبيط الخلية الورمية لسرطان الثدي بجرعات عالية من الأندروجين لاتزال مجهولة بالرغم من أن المعلومات المخبرية والسريرية تشير إلى تثبيط إنتاج الخاثات من النخامة وبالتالي الإقلال من الإستروجين ولقد لوحظ أن الأندروجين يرتبط بالمستقبلات الإستروجينية للخلية إذا كان تركيزها أكثر بـ ١٠٠٠ مرة من تركيز الإستروجين وفي هذه الحالة يمكن أن تؤدي لتكاثر خلية سرطان الثدي .

المركبات المستخدمة سريرياً :

١ ـ التستستيرون testesterone

الجرعة ٥٠ ـ ١٠٠ مغ حقناً عضلياً ثلاث مرات اسبوعياً .

٢ ـ ميثيل تستستيرون methyl testesterone

الجرعة ٢٠٠ مغ يومياً .

٣ ـ فلوكسي ميستيرون Fluxy mesterone (Halotestine R)

الجرعة ١٠ مغ ثلاث مرات يومياً .

٤ - تيستولاكتون testolactone (teslac[R])

الجرعة ٢٥٠ مغ ٤ مرات يومياً .

أما الآثار الجانبية لهذه المركبات فهي الشعرانية ـ الصوت الخشن وضخامة البظر ولذلك فهي غير مفضلة .

مضادات الأندروجين Anti androgens :

ويستخدم في معالجة سرطان البروستات المنتشر وتقسم إلى مضادات ستروئيدية steroidal ومضادات غير ستروئيدية nonsteroidal . ومن المضادات غير الستروئيدية المتوفرة للإستخدام السريري هي :

- فلوتاميد Flutamide

ويعطى بجرعة ٢٥٠ مغ ثلاث مرات يومياً .

ومن آثاره الجانبية : الإسهال ـ التشنجات البطنية وحس انزعاج يوصف من قبل المريض بالآلام الغازية (gas pains) .

المركبات الشبيهة بالهرمون المحرر للهرموم الملوتن LHRH analogus :

وتؤدي لتثبيط إفراز التستستيرون غير قابل للتراجع إذا إستخدمت لفترات طويلة (عدة أشهر) ولذلك فإن العلاج يُعطى بشكل دائم .

المركبات المتوفرة للإستخدام السريري :

١ - ليبروليد Leuprolide (lcupron[R])

الجرعة اليومية ١ ملغ حقناً تحت الجلد .

الجرعة الشهرية ٧,٥ ملغ حقناً تحت الجلد .

ويستخدم في علاج سرطان البروستات ويلغي استئصال الخصيتين أكثر الأعراض الجانبية التوهج الحار والعنانة .

وهناك عدة مركبات أخرى مثل Buserelin و Noforelin .

المشاركة الهرونية لسرطان البروستات :

إن مشاركة مابين استئصال الخصية والمركبات الشبيهة بالـ (LH . R.H) تعتبر أفضل من كلا الوسيلتين بمفردها ومن الأدوية التي يمكن أن تؤدي لتثبيط القند gonodul والكظر هو الكتيوكونازول ketoconazol . وهو دواء مضاد للفطور أساساً ولكن عند إستخدامه بجرعات عالية يؤدي لتثبيط إفراز الهرمونات الحاثة للقند من النخامة والكظر وجرعته هي ٤٠٠ مغ ثلاث مرات يومياً ونتائجه تكون أفضل عندما يكون المريض غير معالج سابقاً هرمونياً أكثر الآثار الجانبية شيوعاً غثيان وإقياء وارتفاع خمائر الكبد ويفضل ان يُعطى مع الدواء الهيدروكوزتيزون بمقدرا ٤٠ - ١٠٠ مغ يومياً .

الانظمة العلاجية في المشاركة الكيميائية

Combination chemetherapy progeams

أولاً - سرطان الثدي breast cancer :

١ - النظام العلاجي AC :

A - الأدرياماياسين Adriamycin ٤٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٢٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم ٣ و ٦ يكرر كل ٢١ يوم .

٢ - النظام العلاجي CAF :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول.

A - أدرياماياسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

F - فلوروريوراسيل 5 - Flourouracil ٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

ملاحظة : يختلف هذا النظام العلاجي عن النظام FAC في أن الفلوروريوراسيل يعطى في النظام الأخير في اليوم الأول والثامن ويكرر هذا العلاج كل ٢١ يوم .

٣ - المشاركة الدوائية المتممة CMF adjuvent :

١- تحت سن الـ ٦٠ سنة .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم الأول وحتى الرابع عشر .

M - ميثوتركسات Methotrexate ٤٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

F - فلوروريوارسيل 5 Fu ٦٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

ب - فوق سن الـ ٦٠ سنة :

C - سيكلوفوسفاميد ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول وحتى الرابع عشر .

M ـ ميثوتركسات ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

F ـ فلورويوراسيل ٤٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٤ ـ CMFP :

نفس النظام CMF ولكن يضاف :

P ـ البريدينزون Prednisone ٤٠ مغ / م٢ يومياً من اليوم الأول وحتى الرابع عشر ، يكرركل ٢٨ يوماً .

٥ ـ النظام العلاجي CMFVP :

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclopholphamide ٤٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول.

M ـ ميثوتركسات Methotrexate ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

F ــ فلورويوراسيل Flourouracil - 5 ٤٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

V ـ فنكرستين Vincristinc ١ مغ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

p ـ بريتزون ٢٠ ملغ عن طريق الفم ٤ مرات يومياً من اليوم الأول وحتى السابع ، يكرر كل ٢٨ يوماً .

٦ ـ النظام العلاجي CMF :

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٤٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول.

M ـ ميثوتركسات Mcthotrexate ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

F ـ فلورويوراسيل 5 -Fu ٤٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن ، يكرر كل ٢٨ يوماً .

٧ ـ نظام كوبر cooper Regimen :

فلورويوراسيل 5 - Fu ١٢ مغ / كغ وريدي كل أسبوع لمدة ٨ أسابيع ثم كل أسبوعين لمدة سبعة أشهر .

- ميثوتركسات Methotrexate ٠,٧ مغ / كغ أسبوعياً حقناً وريدياً لمدة ٨ أسابيع ثم كل أسبوعين لمدة شهر .

- فنكرستين Vincristine ٠,٠٣٥ مغ / كغ أسبوعياً حقناً وريدياً لمدة ٥ أسابيع ثم مرة كل شهر .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٢مغ / كغ يومياً عن طريق الفم لمدة ٩ أشهر.

- بريدنيزون Prednisone ٧٥ / مغ / كغ يومياً عن طريق الفم × ١٠ أيام ثم ٠,٥ الجرعة السابقة يومياً × ١٠ أيام ثم ٠,٥ الكمية يومياً × ١٠ أيام ثم ٥ مع يومياً × ٢٠ يوماً ثم يوقف .

٨ ـ النظام العلاجي FAC :

F - فلوروبوراسيل 5 F u ٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

A ـ أدريامايسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول وتعطى بتشريب وريدي مستمر لمدة ٤٨ ـ ٩٦ ساعة .

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول يكرر كل ٢١ يوماً .

٩ - VTAH :

- فنبلاستين Vinblastinc ٤,٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- أدريامايسين Adriamycin ٤٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- ثيوتيبا thiotepa ١٢ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- فلوكسي ميستيرون FlouxyMesteronc ٣٠ مغ عن طريق الفم يومياً .

يكرر كل ٢١ يوماً .

١٠ ـ فنبلاستين + ميتومايسين Vinblastinc + Mitomycin .

أول شوطين First tow cycles :

- ميتومايسين Mitomycinc ١٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول واليوم الثامن

والعشرون .

- فنبلاستين Vinblastine ٥ مغ / م٢ حقناًوريدياً في الأيام ١ - ١٤ - ٢٨ - ٤٢ .

الأشواط الأخرى التالية :

- ميتومايسين ١٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- فنبلاستين ٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٢١ .

تكرر كل ٦ - ٨ أسابيع .

ثانيا - سرطان المستقيم والكولون Colorectal Cancer :

١ - معالجة متممة Adjuvent therapy :

الفلوروريوراسيل + ليفاميزول 5 - Fu + Levamizole .

- فلوروريوراسيل 5 - Fu ٤٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً يومياً لمدة خمسة أيام ثم ٤٥٠ مغ / م٢ أسبوعياً لمدة ٤٨ أسبوع .

- ليفاميزول Levamizole ٥٠ مغ كل ٨ ساعات لمدة ٣ أيام يكرر كل ١٤ يوماً .

ب - معالجة السرطان المتنقل للبعد Metastatic Disease :

١- فلوروريوراسيل + ليوكوفورين 5 - Fu + Leucovorin

جرعة عالية High Dose

- 5 - Fu (فلوروريوراسيل) ٦٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً كل أسبوع لمدة ٦ أسابيع ثم راحة أسبوعين تكرر كل ٨ أسابيع .

لوكوفورين ٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً اسبوعياً لمدة ٦ أسابيع ثم راحة اسبوعين .

٢- فلوروريوراسيل + لوكوفورين

جرعة منخفضة low dose

- فلوروريوراسيل 5 - Fu ٣٧٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً يومياً لمدة ٥ أيام .

- ليوكوفورين Leucovorin ٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً لمدة ٥ أيام.

تكرر بعد ٤ اسابيع ثم بعد ٨ أسابيع ثم بعد ذلك كل ٥ أسابيع .

٣ ـ النظام العلاجي MOF - strep

- Mcthyl CCNU) S emustinc) ٣٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الخامس كل ١٠ أسابيع .

- فنكرستين Vincristinc ١ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول ويكرر كل ٥ أسابيع .

- فلوروريوراسيل 5 - Fu ٣٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى الخامس ويكرر كل ٥ أسابيع .

- ستربتوزوتوسين sterptozotocin ٥٠٠ مغ / م٢ في الأول ثم كل أسبوع .

يكرر كل ١٠ أسابيع .

ثالثاً ـ سرطان المعدة Gastric Cancer :

١ ـ النظام العلاجي EAP :

E ـ إيتوبوسيد Etoposidc ١٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ٤ ـ ٥ ـ ٦ .

A ـ أدرياmايسين Adriamycin ٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ ـ ٧ .

p ـ سيسبلاتين Cisplatin ٤٠ مغ / م٢ في الأيام ٢ و ٨ .

يكرر كل ٣ ـ ٤ أسبوع .

٢ ـ النظام العلاجي EFP :

E ـ ايتوبوسيد Etoposidc ٨٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١ ـ ٣ ـ ٥ .

F ـ فلوروريوراسيل 5 - Fu ٩٠٠ مغ / م٢ يومياً من اليوم ١ وحتى ٥ بتريب وريدي مستمر continous infusion .

P ـ سيسبلاتين Cisplatin ٢٠ مغ / م٢ من اليوم الأول وحتى الخامس

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ ـ النظام العلاجي FAM :

F ـ فلوروريوراسيل 5- Fu ٦٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١ ـ ٨ ـ ٢٩ ـ ٣٦ .

M ـ ميتومايسين Mitomycin c ١٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

A ـ أدرياميسين ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١ ـ ٢٩ .

يكرر كل ٥٦ يوماً .

٤ ـ FAME :

F ـ فلورويوراسيل 5 - Fu ٣٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١ حتى ٥ ومن اليوم ٣٦ ـ ٤٠ .

A ـ أدرياميسين Adriamycin ٤٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ ـ ٣٦ .

Mc ـ Semustine (Methylccnu) ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم الأول .

يكرر كل ١٠ أسابيع .

رابعاً ـ سرطان البنكرياس Pancreatic Cancer :

١ ـ SMF :

S ـ Streptozotocin ١ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١ ـ ٨ ـ ٣٥ ـ ٤٢ .

M ـ ميتومايسين Mitomycin ١٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

F ـ فلورويوراسيل 5 - Fu ٦٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١ ـ ٨ ـ ٢٩ ـ ٤٢ .

تكرر كل ٦٣ يوماً .

خامساً ـ سرطان عنق الرحم Cevical Cancer :

النظام العلاجي BIP :

B ـ بيلومايسين Bleomycin ٣٠ وحدة بتريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة في اليوم (١) .

I ـ ايفوسفاميد ifosfamide ٥ غ / م٢ بتريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة في اليوم (٢) .

P ـ سيسبلاتين Cisplatin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (٢) .

مع الميزنا Mesna ٨ غ / م٢ .

تكرر كل ٢١ يوماً .

سادساً ـ السرطانة المشيمية والحمل العنقودي Gestational trophoblastic Disease :

١ ـ النظام العلاجي DMC :

D ـ داكتينومايسين Dactinomycin ٠,٣٧ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى الخامس .

M ـ ميثوتركسات Methotexate ١١ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى الخامس .

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١١٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى اليوم الخامس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

D ـ داكتينومايسين Dactinomycin ١٠ ـ ٢٠ ميكرو غرام / كغ حقناً وريدياً × ٥ أيام .

M ـ ميثوتركسات Methotrexate ١٥ مغ حقناً عضلياً × ٥ أيام .

C ـ كلور أمبيو سيل Chlorambucil ١٠ مغ عن طريق الفم يومياً × ٥ أيام .

٢ ـ CHAMOCA :

ـ هيدروكسي يوريا Hydroxyurea ٥٠٠ مغ كل ست ساعات عن طريق الفم في اليوم الأول .

ـ داكتينومايسين Datinomycin ٠,٢ مغ حقناً وريدياً بعد ساعة من الجرعة الثالثة من هيدروكسي يوريا في اليوم الأول ويكرر في اليوم ٢ ـ ٣ ـ ٤ ـ ٥ .

ـ فكرستين Vincristin ١ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (٢) .

ـ فولينيك اسيد Folinic acid ١٤ مغ حقناً عضلياً يومياً ٣ ـ ٥ و ٤ مرات في اليوم الرابع .

ـ ميثوتركسات Methoterxate ١٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً دفعة واحدة ثم ٢٠٠ مغ

/ م٢ خلال ١٢ ساعة في اليوم التالي .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (٨) .

- أدرياميسين Adriamycin ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (٨) .

يكرر بعد ١٠ أيام من توقف المعالجة .

٣ - النظام M A C III :

- داكتينومايسين Dactinomycin ١٢ ميكروغرام / م٢ / يومياً حقناً وريدياً لمدة ٥ أيام.

- سيكفوفوسفاميد Cyclophosphamide ٣ مغ / كغ / يومياً حقناً وريدياً لمدة ٥ أيام .

- ميثوتركسات .Mtx ١ مغ / كغ / يومياً حقناً عضلياً كل يومين لأربع جرعات (اللوكوفورين يعطى عشر جرعة .Mtx بعد ٢٤ ساعة منها) .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - V B C :

V - فنبلاستين Vinblastine ٩ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الخامس .

B - بليومايسين Bleomycin ٢٠ وحدة / م٢ في الأيام ١ - ٨ - ١٥ .

C - سيسبلاتين Cisplatin ٢٠ مغ / م٢ من اليوم (١) وحتى اليوم الخامس (٥) .

يكرر كل ٢١ يوماً .

سابعاً - سرطان المبيض Ovarian Cancer :

١ - النظام العلاجي CHAP :

- سيكلوفوسفاميد ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم ٢ و ٨ .

- هيكساميثيل ميلانين Hexamethyl Melanine ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم (٢) و (٨) .

- أدرياميسين Adriamycin ٢٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) .

- سيسبلاتين Cisplatine ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) .

يكرر كل ٢٨ ساعة .

٢ ـ CHAP :

ـ سيكلوفوسفاميد ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم ٢ و ٨ .

ـ هيكسا ميثيل ميلانين ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم ٢ و ٨ .

ـ أدريامايسين Adriamycin ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياص في اليوم (١) .

ـ سيسبلاتين Cisplatine ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ ـ النظام العلاجي CP :

C ـ سيكلوفوسفاميد ١٠٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

P ـ سيسبلاتين Cisplatin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ -CAF - Hexa :

ـ هيكسا ميثيل ميلانين Hexamethyl Melanine ٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم يومياً × ١٤ يوماً .

ـ سكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم يومياً × ١٤ يوماً .

ـ ميثوتركسات Methtrexate ٤٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول الثامن .

ـ فلوروبوراسيل (5 - Fu) ٦٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٨ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٥ ـ PAC-I :

P ـ سيسبلاتين Cisplatine ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) .

A ـ أدريامايسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) .

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥ ـ ٧ مغ / كغ يومياً × ٥ أيام كل ٤

أسابيع .

يكرر كل ٤ أسابيع ولمدة سنتين وحسب تحمل المريض .

ثامناً ـ سرطان الخصية Testicular Carcinoma :

١ ـ النظام العلاجي BEP :

B ـ بليومايسين Bleomycin ٣٠ وحدة حقناً وريدياً في اليوم ٢ ـ ٩ ـ ١٦ .

E ـ ايتوبوسيد Etoposide (VP16) ١٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول وحتى الخامس .

P ـ سيسبلاتين Cisplatinc ٢٠ مغ / م٢ يومياً وريدياً في اليوم الأول وحتى الخامس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ ـ النظام P V B :

P ـ سيسبلاتين ٢٠ مغ / م٢ يومياً حقناً وريدياً من اليوم الأول وحتى الخامس .

V ـ فنبلاستين Vinblastine ٠,١٥ مغ / كغ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثاني يكرر كل ٣ أسابيع .

B ـ بليومايسين ٣٠ وحدة حقناً وريدياً في اليوم ٢ ـ ٩ ـ ١٦ .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٣ ـ المعالجة المضاعفة triple therapy :

ـ الشوط الأول

ـ ميثوتركسات Methotrexate ٥ مغ عن طريق الفم يومياً لمدة ١٦ ـ ٢٥ يوماً .

ـ كلور امبيوسيل Chlorambucil ١٠ مغ عن طريق الفم لمدة ١٦ ـ ٢٥ يوماً .

ـ داكتينومايسين Dactinomycin ٠,٥ مغ حقناً وريدياً في الأيام ٣ حتى٧ ـ ١٢ ـ حتى ١٧ ـ ٢١ حتى ٢٥ ثم راحة لمدة أسبوعين .

ـ ميثوتركسات ٥ مغ عن طريق الفم يومياً × ٧ أيام .

ـ كلور أمبيوسيل ١٠ مغ عن طريق الفم يومياً لمدة ١٦ ـ ٢٥ يوماً .

- داكتينومايسين ٠,٥ مغ حقناً وريدياً من اليوم ٣ وحتى ٧ .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - النظام العلاجي VAB - 6 :

- فنبلاستين Vinblastine ٤ مغ / م٢ حقنا وريديا في اليوم الأول .

- داكتينومايسين Dactinomycin ١ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- بليومايسين Bleomycin ٣٠ وحدة حقناً وريدياً دفعة واحدة ثم ٢٠ وحدة / م٢ يومياً من اليوم الأول حتى الثالث بتريب وريدي مستمر .

- سيسبلاتين Cisplatin ١٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الرابع .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأول .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٥ - نظام VIP :

V - فنبلاستين Vinblastine ٠,١١ مغ / كغ في اليوم (١) و (٢) .

I - ايفوسفاميد Ifolsfamide ١,٢ غرام / م٢ يومياً من اليوم الأول حتى الخامس .

P - سيسبلاتين Cisplatin ٢٠ مغ / م٢ يومياً لمدة ٥ أيام .

يكرر كل ٢١ يوماً .

ملاحظة : " يمكن الإستعاضة عن الفنبلاستين بـ VP16 (ايتوبوسيد) بجرعة ٧٥ مغ/م٢ يومياً لمدة ٥ أيام " .

تاسعاً - سرطان المثانة :

١ - النظام العلاجي CISCA :

- CIS - سيسبلاتين Cisplatine ١٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (٢) .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول.

A - أدريامايسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) .

يكرر كل ٢١ - ٢٨ يوماً .

٢ ـ النظام العلاجي MVAC :

M ـ ميثوتركسات Methotrexate ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) و (١٥) و (٢٢) .

V ـ فنبلاستين Vinblastine ٣ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (٢) و (١٥) و (٢٢) .

A ـ أدرياماسين Adriacycin ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (٢) .

C ـ سيسبلاتين Cisplatine ٧٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (٢) .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

عاشراً ـ سرطان الرأس والعنق Head and Neck Cancer :

١ ـ النظام العلاجي CF :

C ـ سيسبلاتين Cisplatine ١٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

F ـ فلوروبوراسيل Fu - 5 ١٠٠٠ مغ / م٢ يومياً من اليوم الأول حتى الخامس بتشريب وريدي مستمر .

يكرر كل ٢١ ـ ٢٨ يوماً .

٢ ـ النظام العلاجي PFL :

P ـ سيسبلاتين Cisplatine ١٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

F ـ فلوروبوراسيل Fu - 5 ٨٠٠ مغ / م٢ يومياً من اليوم ١ وحتى ٥ بتشريب وريدي مستمر .

L ـ لوكوفورين ١٠٠ مغ / م٢ / يومياً عن طريق الفم كل ٤ ساعات من اليوم ١ وحتى ٥ .

يكرر كل ٢١ يوماً .

إحدى عشر - سرطان الرئة (صغير الخلايا) Smal cell Lung Cancer :

١ - النظام العلاجي ACE :

A - أدريامايسين Adriamycin ٤٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

E - اتيوبوسيد Etoposide (VP16) ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

يكرر كل ٢١ - ٢٨ يوماً .

٢ - CAV :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

A - أدريامايسين Adriamycine ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

V - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / م٢ (جرعة قصوى ٢ مع) حقناً وريدياً .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٣ - النظام CEV :

C - سيكلوفوسفاميد ١٠٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

E - ابتوبوسيد Etoposide ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) ثم ١٠٠ مغ/م٢ عن طريق الفم من اليوم ٢ حتى اليوم ٥ .

V - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / م٢ (جرعة قصوى ٢ مغ) حقناً وريدياً في اليوم الأول .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - النظام العلاجي PACE :

P - سيسبلاتين Cisplatine ٢٠ مغ / م٢ يومياً وريدياً من اليوم الأول حتى الخامس .

A - أدريامايسين Adriamycin ٤٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

C ـ سيكلوفوسفاميد ١٠٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

E ـ ايتوبوسيد Etoposide ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

٥ ـ VP16 / DDP :

ـ سيسبلاتين Cisplatinc ٢٥ مغ / م٢ وريدياً من اليوم الأول وحتى الثالث .

ـ ايتوبوسيد Etoposide (VP16) ١٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً مـن اليـوم الأول وحتـى الثالث .

يكرر كل ٢١ يوماً .

اثنا عشر ـ سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non - Small cell Lung Cancer :

١ ـ النظام العلاجي CAMP :

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٣٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

A ـ أدريامايسين Adriamycin ٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

M ـ ميثوتركسات Methotrexate ١٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

P ـ بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ١٠

يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ ـ CAP :

C ـ سيكلوفوسفاميد ٤٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الثاني .

A ـ أدرياmaيسين Adriamycine ٤٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

P ـ سيسبلاتين Cisplatine ٦٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ ـ أدريامايسين مع سيسبلاتين :

ـ أدريامايسين Adriamycine ٦٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً .

ـ سيسبلاتين Cisplatin ٦٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - MACC :

M - ميثوتركسات ٣٠ - ٤٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

A - أدريامايسين ٣٠ - ٤٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد ٤٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

C - لوموستين Lomustine (CCNU) ٣٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم الأول .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٥ - فنبلاستين + سيسبلاتين Vinblastine + Cisplatine :

- فنبلاستين Vinblastine ٠,٢ مغ / كغ حقناً وريدياً .

- سيسبلاتين Cisplatine ١٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً .

٦ - فنديسين + سيسبلاتين :

فندستين Vindestine ٣ مغ / م٢ حقناً وريدياً بالأسبوع × ٧ أسابيع ثم كل أسبوعين بعد ذلك .

- سيسبلاتين Cisplatine ١٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) و (٢٩) ثم كل ٦أسابيع بعد ذلك .

٧ - النظام العلاجي MVP :

M - ميتومايسين Mitomycin ٨ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ - ٢٩ - ٧٢ فقط .

V - فنبلاستين Vinblastin ٤,٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١٥ - ٢٢ - ٢٩ ثم كل أسبوعين .

C - سيسبلاتين Cisplatine ١٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ - ٢٩ ثم كل ٦أسابيع .

ثلاثة عشر ـ الميلانوم Melanoma :

١ ـ النظام العلاجي VBD :

V ـ فنبلاستين Vinblastine ٦ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) و (٢) .

B ـ بليومايسين Bleomycin ١٥ وحدة / م٢ حقناً وريدياً في اليوم (١) حتى (٥) بتشريب وريدي مستمر .

D ـ سيسبلاتين (DDP) ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الخامس .

٢ ـ VDP :

V ـ فنبلاستين Vinblastine ٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثاني .

D ـ داكاربازين (Dacarbazine (DTIC ١٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم الأول حتى الخامس .

P ـ سيسبلاتين Cisplatine ٧٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الخامس .

يكرر كل ٢١ ـ ٢٨ يوماً .

أربعة عشر ـ الغرن Sarcomas :

١ ـ النظام العلاجي AD :

P ـ عند كون الصورة الدموية ضبيعية .

A ـ أدريامايسين Adriamycine ٦٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

D ـ داكارازين Dacarbazine (DTIC) ٢٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم الأول حتى الخامس .

ب ـ عند كون الصورة الدموية ناقصة :

A ـ أدريامايسين ٤٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

D ـ داكاربازين (dtic) ٢٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم الأول حتى الخامس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ - CY - VA - DIC :

أ - الصورة الدموية طبيعية :

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- فنكرستين Vincristine ١,٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والخامس .

- أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول فقط .

- داكارازين Dtic ٢٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم الأول حتى الخامس .

ب - الصورة الدموية ناقصة :

- سيكلوفوسفاميد ٤٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- فنكرستين ١ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم الأول و الخامس .

- أدرياميسين ٤٠ مغ / م حقناً وريدياً في اليوم الأول فقط .

- داكاربازين ٢٠٠ مغ / م٢ من اليوم الأول حتى الخامس .

٣ - الجرعة العالية من الميثوتركسات H . DMTX :

ميثوتركسات MTX ٨ - ١٢ غ / م٢ حقناً وريدياً .

لوكوفورين Leucovorin ١٥ - ٢٥ مغ حقناً وريدياً أو عن طريق الفم كل ٦ ساعات لعشرة جرعات على الأقل تبدأ بعد ٢٤ ساعة من حقن الميثوتركسات .

يكرر كل ٢ - ٤ أسابيع بالتناوب مع باقي الأنظمة العلاجية .

٤ - النظام VAC :

V - فنكرستين Vincristine ٢ مغ / م٢ حقناً وريدياً كل أسبوع × ١٢ أسبوع (الجرعة القصوى ٢ مغ كل مرة) .

A - اكتينومايسين Actinomycin - D ٠,٠٧٥ مغ / كغ / يومياً لمدة ٥ أيام (الجرعة القصوى اليومية ٠,٥ مغ) كل ٣ أشهر × ٥ أشواط .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclohosphamide ١٠ مغ / كغ / يومياً لمدة ٧ أيام إما وريدياً أوعن طريق الفم يكرر كل ٦ أساببع .

٥ ـ VAC النظامي :

V ـ فنكرستين Vincristine ٢ مـغ / م٢ أسبوعياً × ١٢ أسبوع (الجرعة القصوى ٢مغ) .

A ـ أكتينومايسين Actinomycin - D ٠,٠٧٥ مغ / كغ من اليوم الأول حتى الخامس يكرر كل ٣ أشهر × ٥ أشواط (الجرعة القصوى اليومية ٠,٥ مغ) .

C ـ سيكلوفوسفاميد ٢,٥ مغ / كغ يومياً عن طريق الفم × ٢ سنة .

٦ ـ النظام العلاجي MAID :

M ـ ميزنا Mesna ٢٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم ١ وحتى ٤ بتشريب وريدي مستمر .

A ـ أدريامايسين Adriamycin ٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم ١ وحتى ٣ .

I ـ افوسفاميد Ifosfamide ٢٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم ١ حتى ٣ .

D ـ داكاربازين DTIC ٣٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم ١ وحتى ٣ .

يكرر كل ٢١ يوماً .

خامس عشر ـ الغرن العظمي Osteo Sarcoma :

١ ـ النظام العلاجي T10 :

أ ـ قبل العمل الجراحي :

ميثوتركسات Mtx ٨ ـ ١٢ مغ / م٢ حقناً وريدياً كل أسبوع × ٤ أسابيع .

ب ـ بعد العمل الجراحي (BCD) :

B ـ بليومايسين Bleomycin ١٥ وحدة / م٢ يومياً × يومين .

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / م٢ يومياً × يومين .

D ـ داكتينومايسين Dactinomycin ٦٠٠ ميكرو غرام / م٢ حقناً وريدياً يومياً × يومين .

ثم - ميثوتركسات Mtx ٨ - ١٢ مغ / م٢ وريدي كل أسبوع في الأسبوع الثاني - ٩ - ١٠ - ١٤ - ١٥ .

- أدريامايسين Adriamycin ٣٠ مغ / م٢ يومياً × ٢ في الأسبوع ١١ .

جـ - الصيانة Maintenance :

استجابة درجة I و II .

أدريامايسين Adriamycin ٣٠ مغ / ٢ حقناً وريدياً كل ٣ أسابيع × ٢ شوط .

سيسبلاتين Cisplatine ١٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً كل ٣ أسابيع × ٢ شوط .

ثم BCD كما في الأعلى في الأسبوع السادس .

ويكرر هذا لثلاث أشواط (كعدد كلي)

إستجابة درجة III و IV (ثالثة ورابعة)

- BCD كما في الأعلى

- ميثوتركسات كما في السابق في الأسبوع الثالث والرابع - الأسبوع ٨ و ٩ .

- أدريامايسين ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً يومياً × ٢ يوم في الأسبوع الخامس .

السادس عشر الأبيضاض Leukemia :

أ - ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (أطفال) (ALL (Children :

- إحداث الهجوع induction :

١ - VP :

V - فنكرستين Vincristine ١,٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً كل أسبوع × ٤ - ٦ أسابيع.

P - بيريدنيزون Prednisone ٤٠ مغ / ٢ عن طريق الفم يومياً × ٤ - ٦ أسابيع .

٢ - أو VP + Daunorubicin :

VP كالسابق .

Daunorubicin ٢٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً أسبوعياً × ٤ - ٦ أسابيع .

ـ العلاج العصبي المركزي :

الوقائي Prophylaxis ويبدأ بعد أسبوع من حدوث الهجوع ويشمل :

١ ـ ميثوتركسات Mtx ١٢ مغ / م٢ حقناً داخل السيساء مرتين أسبوعياً × ٥ مرات.

٢ ـ تشعيع القحف Cranial Irradiation

١٨ غري (٢ غري × ٥ مرات أسبوعياً) .

ـ الصيانة Maintenance therapy :

ـ ميثوتركسات Methotrexate ٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً أسبوعياً .

ـ ميركابتوبورين 6 - Mercaptopurine ٥٠ مغ / م٢ عن طريق الفم يومياً .

ب ـ أبيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند البالغين ALL (adult)

١ ـ النظام L10 :

ـ بريدنيزون prednisone ٦٠ مغ / م٢ عن طريق الفم يومياً × ٣٥ يوم ثم يسحب .

ـ فنكرستين Vincristine ١,٥ ـ ٢ مغ / م٢ حقن وريدي في الأيـام ١ ــ ٧ ــ ١٤ ــ ٢١ ـ ٢٨ .

ـ سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ٦٠٠ مغ /م٢ ـ ١٠٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ (اختياري) .

ـ أدريامايسين Adriamycin ٢٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١٥ ـ ١٦ ـ ١٧ .

ـ ميثوتركسات Mtx ٦ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ٣ ـ ٤ ــ ٩ ــ ١٠ ــ ٣٤ ـ ٣٥ .

سيكلوفوسفاميد ٦٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ٣٥ .

ـ أدريامايسين Adriamycine ٣٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ٣٥ .

إحداث الهجوع induction :

ـ دونوربيسين Daunorubicin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم ١ وحتى ٣ .

ـ فنكرستين Vincristine ٢ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١ ـ ٨ ـ ١٥ ـ ٢٢ .

- بردنيزون Prednisone ٦٠ مغ / م٢ يومياً عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ٢٨ .

- ل - اسبراجيناز L - Asparaginase ٦٠٠٠ وحدة / م٢ حقناً عضلياً في الأيام ١٧ وحتى ٢٨ .

التكثيف consolidation :

العلاج A (الشوط ١ و ٣ و ٥ و٧)

- دونوربيسين Dounorubicin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٢ .

- فنكرستين VCR ٢ مغ / م٢ حقناً وريدياً في الأيام ١ و ٨ .

- برديزون Prednisone ٦٠ مغ / م٢ يومياً عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ١٤ .

- ل - اسبراجيناز L - Asparaginase ١٢,٠٠٠ وحدة / م٢ حقناً عضلياً في الأيام ٢ - ٤ - ٧ - ٩ - ١١ - ١٤ .

العلاج B (الاشواط ٢ و ٤ و ٦ و ٨) :

- تنيبوسيد Teniposide ١٦٠ مغ / م٢ وريدي أيام ١ - ٤ - ٨ و ١١ .

- سيتوزين ارابينوزيد cytosin arabinoside ٣٠٠ مغ / م٢ وريدي أيام ١ - ٤ - ٨ و١١ .

العلاج C (الشوط التاسع) :

- ميثوتركسات Mtx ٦٩٠ مغ / ٢ بتريب وريدي مستمر خلال ٤٢ ساعة .

لوكوفورين Leucovorin ١٥ مغ / م٢ كل ٦ ساعات × ١٢ جرعة تبدأ بعد ٤٢ ساعة .

جـ - الأبيضاض النقوي الحاد (AML) :

١ - النظام CD :

C - سيتارابين ١٠٠ مغ / م٢ بتريب وريدي مستمر خلال ٢٤ ساعة × ٧ أيام .

D - دانوربيسين ٤٥ مغ / م٢ في الأيام ١ و ٢ و ٣ .

يكرر حتى حدوث الهجوع .

٢ ـ النظام CT :

C ـ سيتارابين Cytarabinc ١٠٠ مغ / م٢ بتريب وريدي مستمر خلال ٢٤ ساعة × ٨ إلى ٣٢ يوماً .

T ـ ٦ ـ ثيوكوانين thiguanine - 6 ٢,٥ مغ/م٢ يومياً عن طريق الفم × ٨ إلى ٣٢ يوماً.

يعطى الثيوكوانين صباحاً وبعد ٨ ـ ١٠ ساعات يعطى السيتاربين مساءً .

٣ ـ النظام DAT :

أحداث الهجوع :

ـ دانوربيسين Daunorubicin ٦٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم ٥ ـ ٦ و ٧ .

ـ سيتارابين (arac) ١٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في ٣٠ دقيقة مرتين يومياً × ٧ أيام.

ـ ٦ ـ ثيوكوانين thioguanine - 6 ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم كل ١٢ ساعة × ٧أيام .

التكثيف consolidation :

شوطين من السيتارابين (arac) مع ثيوكوانين كل ١٣ ساعة × ٥ أيام بعد ذلك يعطى Daunorubicin جرعة واحدة .

الأشواط فقط بفاصل ٢١ يوماً .

معالجة الجهاز العصبي :

ـ تشعيع القحف الوقائي ٢٤٠٠ راد (٢٠٠ راد × ٥ مرات أسبوعياً) .

ـ سيتارابين (arac) ١٠٠ مغ / م٢ حقناً داخل السيساء لخمس جرعات .

الصيانة Maintcnance :

يعطى شهرياً السيتارابين + ثيوغوانين لمدة ٥ أيام أو يعطى الـ Daunorubicin جرعة واحدة شهرياً .

٤ - DCT :

ـ دانوربيسين Daunrobicine ٦٠ مغ / م٢ وريدي من اليوم الأول وحتى الثالث .

- سيتارابين cytarabine ٢٠٠ مغ / م٢ يومياً من اليوم الأول وحتى الخامس بتشريب وريدي مستمر .

ثيوكوانين 6 - thioguanine ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم كل ١٢ ساعة من اليوم الأول حتى الخامس .

٥ - TRAMACOL :

- ثيوغوانين 6 - thioguanine ١٠٠ مغ / م٢ يومياً عن طريق الفم × ٣ أيام .

- دونوربيسين Daunorubcin ٤٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

- سيتارابين cytarabinc ١٠٠ مغ / م٢ وريدي في الأيام ١ - ٢ و٣ .

- ميثوتركسات Methotrxate ٧,٥ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول حتى ٣ .

- بريدنيزون Prednisone ٢٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول وحتى الخامس .

- سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ١٠٠ مغ / م٢ يومياً عن طريق الوريد من اليوم ١ وحتى ٣ .

- فنكرستين VCR (oncovin) ٢ مغ / م٢ في اليوم الأول .

- ل - اسبراجيناز L - asparaginase ٨٠٠ وحدة / م٢ يومياً في الأيام ١ وحتى ٢٨ (اختياري) .

٦ - TRAP :

- ثيوغرانين 6 -thioguanine ١٠٠ مغ / م٢ يومياً عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ٥ .

- دونوربيسين Dounorubciin ٤٠ مغ / م٢ يومياً حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- سيتارابين cytarabine ١٠٠ مغ / م٢ يومياً وريدي من اليوم ١ حتى ٥ .

- بريدينزون prednisone ٣٠ مغ / م٢ يومياً عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ٥ .

سابع عشر - اللمفوما Lymphoma :

أ- داء هودجكن Hodgkin's disease :

١ - النظام العلاجي ABVD :

A - أدريامايسين Adriamycin ٢٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و ١٤ .

B - بليومايسين Bleomycin ١٠ وحدة / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و ١٤ .

V - فنبلاستين Vinblastine ٦ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و١٤ .

D - داكاربازين Dtic ١٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً من اليوم ١ وحتى ٥ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

ملاحظة : تم تغيير جرعة Dtic إلى ٣٥٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم ١ و١٤ .

٢ - B - CAVE :

B - بليومايسين Bleomycin ٥ وحدات / م٢ وريدي في الأيام ١ و ٨ و ٣٥ .

C - لوموستين (Lomustine (CCNU ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم الأول .

A - أدرياماسين Adriamycin ٦٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ .

V - فنبلاستين Vinblastine ٥ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ - BVCPP :

B - BCNU ١٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

V - فنبلاستين Vinblastine ٥ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم الأيام ٢ وحتى ١٠ (٥٠ مغ / م٢ في اليوم الأول) .

P - بردينزون Prednisone ٦٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ١٠ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٤ - MOPP :

M ـ الخـردل الآزوتـي Nitrogen Mastard ٦ مـغ / م٢ حقنـاً وريديـاً في اليـوم الأول والثامن .

O - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / ٢ يومياً عن طريـق الفـم مـن اليـوم الأول حتى الرابع عشر .

يستخدم الأخير في الشوط الأول والرابع فقط .

(النظـام العلاجـي MOPP - C يسـتبدل الخـردل الآزوتـي بالسيكلوفوسـفاميد ٦٥٠مغ/م٢ في اليوم الأول والثامن) .

٥ - النظام MOPP / ABV :

- MOPP كما في السابق .

مع A _ أدريامايسين Adriamycin ٣٥ مغ / م٢ حقن وريدي في اليوم الثامن .

B - بليومايسين Bleomycin ١٠ وحـدة / م٢ حقنـاً وريديـاً تسبق بـ ١٠٠ مغ مـن الهيدروكوتيزون .

V - فنبلاستين Vinblastine ٦ مغ / م٢ وريدي في اليوم الثامن .

يكرر كل ٢٨ يوم .

٦ - النظام MVPP :

M - الخــردل الآزوتـي Nitrogen Mustard ٦ مـغ / م٢ حقنـاً وريديـاً في اليـوم الأول والثامن .

V - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول والثامن .

P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / ٢ يومياً عن طريـق الفـم مـن اليـوم الـ ١ وحتى ١٤ .

P - بردينزون Prednisone ٤٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ١٤ .

يكرر كل ٢٨ يوم .

٧ - MVVPP :

M - الخردل الآزوتي ٦ مغ / ٢م وريدي يوم (١) و (٨) .

V - فنكرستين ١,٤ مغ / م٢ وريدي يوم ١ و ٨ و ١٥ .

V - فنبلاستين ٦ مغ / م٢ وريدي في الأيام ٢٢ - ٢٩ و ٣٦

P - بروكاربارزين ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ٢٢ وحتى ٤٣ .

P - بريدنيزون ٤٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ٢١ ثم يسحب تدريجياً ويحذف من الشوط الثاني والرابع .

يكرر كل ٥٦ يوماً .

ب - لاهودجكن لمفوما Non Hodhkin's Lymphoma :

١ - النظام العلاجي BACOP :

B - بليومايسين Bleomycin ٥ وحدات / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١٥ و ٢٢ .

A - أدريامايسين Adriamycin ٢٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و٨ .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و٨.

O - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / ٢ حقناً وريدياً في اليوم ١ و ٨ .

p - بريدنيزون Prednisone ٦٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في الأيام ١٥ وحتى ٢٨ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٢ - CHOP :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٧٥٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

H - أدريامايسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

O - فنكرستين Vincristinc ١,٤ مغ / م٢ (جرعة قصوى ٢ مغ) حقناً وريدياً .

P - بريدنيزون Prednisone ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الخامس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٣ - CHOP - BLEO :

C - سيكلوفوسفاميد ٧٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

H - أدرياميسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

O - فنرستين Vincristine ٢ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والخامس .

P - بريدنيزون Prednisone ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم الأول وحتى الخامس .

bleo - بليوماسين Bleomycin ١٥ وحدة وريدي من اليوم الأول حتى الخامس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٤ - C - MOPP :

نفس الـ MOPP ولكن يستبدل الخردل الآزوتي بسيكلوفوسفاميد بجرعة ٦٥٠مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٥ - COD - BLAM IV :

- سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ٣٥٠ مغ / م٢ حقن وريدي (تزداد ٥٠ مغ كل شوط) .

- أدرياميسين Adriamycin ٣٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً (تزداد ٥ مغ كل شوط) .

- فنكرستين Vincristine ١ مغ / م٢ (جرعة قصوى ٢ مغ) بتشريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة × يومين .

- بليومايسين Bleomycin ٤ وحدات / م٢ حقناً وريدياً دفعة واحدة في اليوم الأول ثم ٤ وحدات / م٢ بتشريب وريدي لمدة ٢٤ ساعة × ٥ أيام .

- ديكساميثازون Dexmethasone ١٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً يومياً × ٥ أيام .

- بروكاربازين Procabazine ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم يومياً × ٥ أيام .

يكرر كل ٢١ يوماً × ٤ جرعات .

في الجرعة الخامسة

- أدرياميسين Adriamycin ٩٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ١٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- فنكرستين Vincristine ١ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

ـ ديكساميثازون Dexamethasone ١٠ مغ / م٢ يومياً عن طريق الفم × ٥ أيام

ومن الجرعة ٧ حتى ١٣ (MACE) :

ميثوتركسات Mtx ١٢٠ مغ / ٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول يُعطى بعدها Leucovorin .

- سيتارابين arar - c ٢٥٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول .

- اللوكوفورين ٢٥ ملغ / م٢ كل ست ساعات لأربع جرعات تبدأ بعد ٢٤ساعة من إعطاء الميثوتركسات .

- إيتوبوسيد Etoposide (VP 16) ١٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

٦ - COMLA :

C ـ سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ١٥٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول.

V - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / م٢ في الأيام ١ - ٨ - ١٥ .

M - ميثوتركسات Methotrexate ١٢٠ مغ / م٢ وريدي في الأيام ٢٢ - ٢٩ - ٤٣ ـ ٥٠ - ٥٧ - ٦٤ - ٧١ .

L - لوكوفورين Leucovorin ٢٥ مغ / م٢ عن طريق الفم كل ست ساعات × ٤ جرعات تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الميثوتركسات .

A - سيتارابين ara - c ٣٠٠ مغ / م٢ وريدي في الأيام ٢٢ - ٢٩ - ٣٦ - ٤٣ - ٥٠ - ٥٧ - ٦٤ و ٧١ .

يكرر كل ٨٥ يوماً .

: COP - ٧

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٨٠٠ مغ / م٢ حقناً وريدياً في اليوم الأول.

O - فنكرستين Vincristine ٢ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

P - بردينزون Prednisone ٦٠ مغ / م٢ يومياً عن طريق الفم من اليوم حتى ٥ تسحب خلال ٣ أيام .

يكرر كل ١٤ يوماً .

: COPP - ٨

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / م وريدي في اليوم ١ و ٨ .

O - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / م٢ وريدي في اليوم ١ و ٨ .

P - بروكاربازين Procarbazine ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى العاشر .

P - بردينزون Prednisone ٤٠ مغ / م٢ عن طريق الفم الأول حتى الرابع عشر .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

: CVP - ٩

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٤٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الخامس .

V - فنكرستين Vincristine ١,٤ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

P - بردينزون Prednisone ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الخامس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

: HOP - ١٠

H - أدريامايسين Adriamycin ٨٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

O - فنكرستين VCR ١,٤ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

P ـ بردينزون Prednisone ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الخامس.

يكرر كل ٢١ يوماً .

١١ - IMVP - 16 :

I ـ فوسفاميد Ifosfamide ١٠٠٠ مغ / م٢ بتثريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة من اليوم وحتى الخامس .

ميزنا Mesna ٨٠٠ مغ / م٢ وريدي دفعة واحدة قبل بدء الإفوسفاميد ثم ٤ مغ / م٢ بتثريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة مرافق للافوسفاميد ثم ٢,٤ مغ / م٢ تثريب وريدي مستمر لمدة ١٢ ساعة بعد إنتهاء الدواء .

M ـ ميثوتركسات Mtx ٣٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم ٣ و ١٠ .

VP16 إيتوبوسيد ١٠٠ مغ / م٢ وريدي من اليوم الأول حتى الثالث .

يكرر كل ٢١ يوم إلى ٢٨ يوماً .

١٢ - m - BACOD :

ـميثوتركسات Mtx : ٢٠٠ مغ / م٢ وريدي في الأيام ٨ و ١٥ .

لوكوفورين Leucovorin ١٠ مغ / م٢ عن طريق الفم كل ست ساعات × ٨ جرعات تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الميثوتركسات في كل مرة .

B ـ بليومايسين Bleomycin ٤ وحدات / م٢ وريدي في اليوم الأول .

A ـ أدرياميسين Adriamycin ٤٥ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / م٢ في اليوم الأول .

O ـ فنكرستين Oncovin ١ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

D ـ ديكساميثازون Dexamethasone ٦ مغ / م٢ من اليوم ١ حتى ٥ .

يكرر كل ٢١ يوماً .

١٣ - M - BACOD :

نفس النظام السابق m - BACOD ولكن جرعة الميثوتركسات هي ٣٠٠ مغ / م٢ في اليوم ٨ و ١٥ .

يكرر كل ٢١ يوماً .

١٤ - MACOB - B :

M - ميثوتركسات Mtx ٤٠٠ مغ / م٢ في الأسبوع ٢ - ٦ و ١٠ .

لوكوفورين Leucovorin ١٥ مغ / م٢ عن طريق الفم كل ست ساعات × ٦ جرعات (تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء Mtx) .

A - أدريامايسين Adriamycin ٥٠ مغ / م٢ وريدي في الأسابيع ١ - ٣ - ٥ - ٧ - ٩ و ١١ .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٣٥٠ مغ / م٢ وريدي في الأسابيع ١ - ٣ - ٥ - ٧ - ٩ و ١١ .

O - فنكرستين Oncovin ١,٤ مغ / م٢ في الأسابيع ٢ - ٤ - ٦ - ٨ - ١٠ و ١٢ .

B - بليومايسين Bleomycin ١٠ وحدات / م٢ وريدي في الأسابيع ٤ - ٨ و ١٢ .

P - بردينزون Prednisone ٧٥ مغ / م٢ عن طريق الفم يومياً لمدة ١٥ يوماً .

كيتوكينازول Ketoconazol ٢٠٠ مغ عن طريق الفم يومياً خلال فترة المعالجة .

١٥ - النظام PROMACE :

- إيتوبوسيد Etoposide ١٢٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم ١ و ٨ .
- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٥٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم ١ و ٨ .
- أدريامايسين Adriamycin ٢٥ مغ / م٢ وريدي في اليوم ١ و ٨ .
- ميثوتركسات Methotrexate ١,٥ غ / م٢ وريدي في اليوم ١٤ .
- لوكوفورين Leucovorin ٥٠ مغ / م٢ كل ست ساعات × ٥ جرعات تبدأ بعد ٢٤ ساعة من إعطاء الميثوتركسات .

- بردينزون Perdnisone ٦٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ١٤ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

١٦ - ProMACE - CYTABOM :

- سيكلوفوسفاميد ٦٠٥ مغ / م٢ دفش وريدي يوم ١ .

- أدرياميسين ADR ٢٥ مغ / م٢ دفش وريدي في اليوم ١ .

- إيتوبوسيد VP16 ١٢٠ مغ / م٢ بتريب وريدي لمدة ٦٠ دقيقة يوم ١ .

- بردينزون Prednisone ٦٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ١٤ .

- سيتارابين ara - c ٣٠٠ مغ م٢ حقن وريدي يوم ٨ .

- بليومايسين ٥ وحدات / م٢ وريدي يوم ٨ .

- فنكرستين ١,٤ مغ / م٢ (جرعة قصوى ٢ مغ) دفش يوم ٨ .

- ميثوتركسات Mtx ١٢٠مغ / م٢ وريدي يوم ٨ .

- لوكوفورين ٢٥ مغ / م٢ عن طريق الفم كل ٦ ساعات × ٦ جرعات بعد ٢٤ ساعة من إعطاء Mtx . يكرر كل ٢١ يوماً ويعطى على الأقل ٦ جرعات ويعطى جرعتان إضافيتان بعد الهجوع التام .

ثامن عشر - الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma :

١ - النظام العلاجي BCAP :

B - BCNU (كارموستين) ٥٠ مغ / م٢ وريدي يوم ١ .

C - سيكلوفوسفاميد ٢٠٠ مغ / م٢ وريدي يوم ١ .

A - أدرياميسين Adriamycin ٢٠ مغ / م٢ وريدي يوم ٢ .

P - بردينزون Prednisone ٦٠ مغ / م٢ من اليوم ١ حتى ٥ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٢ - الجرعة العالية من الديكساميثازون High Dose of Dexamethasone :

- ديكساميثازون Dexamethasone ٤٠ مغ عن طريق الفم أيام ١ حتى ٤ و ٩ حتى

١٢ و ١٧ حتى ٢٠ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ ـ سيكلوفوسفاميد مع البريدنيزون Cyclophosphamide + Prednisone :

- سيكلوفوسفاميد ١٥٠ ـ ٢٢٥ مغ / م٢ (جرعة قصوى ٥٠٠ مغ) وريدي أو عن طريق الفم أسبوعياً .

- بردينزون ١٠٠ مغ عن طريق الفم كل يومين .

٤ ـ النظام العلاجي M - 2 :

- فنكرستين Vincristine ٠,٣ مغ / كغ وريدي في اليوم الأول .

- كارموستين Carmustine (BCNU) ٥٠ مغ / م٢ أو ٠,٥ مغ / كغ وريدي في اليوم الأول .

- سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

- ميلفالان Melphalan ٠,٢٥ مغ / كغ × ٤ أيام او ٠,١ مغ / كغ لمدة ٧ ـ ١٠ أيام.

- بريدنيزون Prednisone ١٠ مغ / كغ يومياً فموياً × ٧ أيام ثم يسحب تدريجياً .

يكرر كل ٥٣ يوماً .

٥ ـ الميلفالان مع البردينزون Melphalan + Prednison :

- الميلفالان Melphalan ٠,١٥ مغ /كغ عن طريق الفم × ٧ أيام .

- بريدينزون Prednison ٢٠ مغ ٣ مرات يومياً لمدة ٧ أيام .

يكرر كل ٦ ست أسابيع .

٦ ـ النظام العلاجي VAD :

V ـ فنكرستين Vincristine ٠,٤ مغ بتتريب وريدي مستمر في الأيام ١ وحتى ٤ .

A ـ أدرياميسين Adriamycine ٩ مغ / م٢ بتتريب وريدي مستمر في الأيام ١ وحتى٤ .

D - ديكساميثازون Dextamethason ٤٠ مغ عن طريق الفم في الأيام ١ وحتى ٤ ــ ٩ وحتى ١٢ و ١٧ حتى ٢٠ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٧ - VBAP :

V - فنكرستين VCR ١ مغ / م٢ (جرعة قصوى ١,٥ مـع) حقنـاً وريديـاً في اليـوم الأول .

B - كارموستين BCNU ٣٠ مغ / م٢ بتريب وريدي خلال ١ ساعة في اليوم الأول.

A - أدرياميسين Adriamycine ٣٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

P - بردينزون Prednisone ٦٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى ٤ .

٨ - VCAP :

V - فنكرستين VCR ١ مغ / م٢ (جرعة قصوى ١,٥ مع) يوم ١ وريدي .

C - سيكلوفوسفاميد ١٢٥ مغ / م٢ عن طريق الفم يوم ١ وحتى ٤ .

A - أدرياميسين ٣٠ مغ / م٢ وريدي يوم ١ .

P - بريدنيزون ٦٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ وحتى ٤ .

٩ - VCMP :

V - فنكرستين ١ مغ / م٢ (جرعة قصوى ١,٥ مع) يوم ١ .

C - سيكلوفوسفاميد ١٢٥ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ٤ .

M - ميلفالان ٦ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ٤ .

P - بردينزون ٦٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم ١ حتى ٤ .

يمكن أن يعطى بالتناوب مع VCAP كل ٣ اسابيع ولمدة ٦ - ١٢ شهر .

المعالجة الحديثة
لبعض انواع الأورام

المعالجة الكيميائية للميلانوم
Cemotherapy of Melanoma

- المعالجة الكيميائية بدواء وحيد Single agent Cemotherapy :

أكثر الأدوية فعالية إذ إستخدم بمفرده هوالداكارازين (Dacarbazine (Dtic والذي يترافق بمعدل إستجابة كلي ٢٠٪ ولكن الإستجابة التامة أو الهجوع التام complete Remission غير شائع والفترة الوسطية للإستجابة تصل حتى السنة والعقد اللمفاوية تحت الجلد والنقائل الرئوية هي الأكثر إستجابة بينما يعتبر الـ Dtic غير فعالاً في معالجة النقائل الدماغية كما لوحظ أن التأثير العلاجي للـ Dtic لايعتمد على الجرعة وطريقة إعطاء الدواء المتنوعة بشكل واسع فمثلاً يمكن أن يعطى الدواء من ٢ ـ ٤,٥ مغ / كغ يومياً لمدة عشرة أيام أو بجرعة ٢٧٠ مغ / م٢ يومياً لمدة ٥ أيام أو ٨٥٠مغ حتى ١٠٠٠ مغ / م٢ بجرعة واحدة ويكرر العلاج شهرياً أما السمية الدموية فهي متوسطة الآثار المعوية تتناسب مع شدة النظام العلاجي فتكون شديدة عند إعطاء الجرعة العالية دفعة واحدة ولذلك فإنه يفضل إعطاء الدواء بجرعات مقسمة على ثلاث إلى خمس أيام . يمكن أن يسبب الدواء إضطراباً في وظائف الكبد مخبرياً ولكن نادراً مايحدث الفشل الكبدي الذي يعتبر اختلاطاً مميتاً ولحسن الحظ أنه نادر الحدوث .

مركبات النتروسويوريا (chloroZotocin 2 methyl CCNU - CCNU - BCNU) nitrosourea تعتبر فعالة عند إستخدامها كدواء وحيد في معالجة الميلانوم وبمعدل إستجابة يتراوح مابين ٩ و ١٨٪ ولكونها مركبات تنحل بشكل جيد في المواد الدسمة فإنها يمكن أن تكون الأمل في معالجة النقائل الدماغية Brain Metastases ولكن بالجرعات الإعتيادية لم تكن هذه الأدوية بمستوى الآمال التي عقدت عليها وكما هوالحال في DTIC فإن العقد اللمفاوية تحت الجلد والنقائل الرئوية هي الأكثر إستجابة للمعالجة والفترة الوسطية لإستمرار الإستجابة هي ٢ ـ ١٦ شهر وبالمقارنة مع الـ

DTIC فإن السمية على نقي العظم تكون أشد وقد تدوم طويلاً والسمية على الأمعاء متوسطة الشدة وإعطاء هذه المركبات عن طريق الفم يعتبر الميزة الحسنة الأساسية لها وذلك للسهولة في إعطاء الدواء .

من المركبات الأخرى الفعالة إذا إستخدمت كدواء وحيد هو الفنديزين vindesine وهو دواء نصف تركيبي مشتق من الفنبلاستين vinblastine ويترافق بمعدل إستجابة يصل حتى ١٤٪ وتأثيره المضاد للأورام يعتمد على نمط إعطاء الدواء schedule فإعطاء الدواء بشكل متقطع وبجرعة وريدية كبيرة bolus يترافق بمعدل إستجابة يصل حتى ١٧٪ بينما لم يلاحظ بشكل أي إستجابة عند إعطائه بتثريب وريدي مستمر continous infusion أما الجرعة فهي تتراوح مابين ٦٠ و ١٢٠ مغ / م٢.

- السيسبلاتين cisplatin من الأدوية الفعالة وله معدل إستجابة ١٥٪ وبالرغم من ملاحظة بضع حالات من الإستجابة التامة إلا أن الفترة الوسطية لإستمرار هذه الإستجابة لاتتجاوز الـ ٣ أشهر ولقد تبين أن السيسبلاتين دواء مخيب للآمال عند إستخدامه بالجرعات الإعتيادية .

- دواء التاكسول Taxol المشتق من شجر الصنوبر الغربي western yew أدى إلى معدل الإستجابة ١٥٪ عند إعطائه بجرعة ٢٥٠ مغ / م٢ بتثريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة وأكثر الآثار الجانبية هي إنخفاض المعتدلات وإعتلال الأعصاب المحيطية .

ويمكن إستخدام الانترفيرون (ألفا - بيتا وغاما) كعلاج وحيد هي عبارة عن بروتينات سكرية تنتج بواسطة أنواع مختلفة من الخلايا كإستجابة لمنبهات مختلفة وأكثرها إستخداماً ودراسة هو الانترفيرون الفا a - interferon حيث يعطى حقناً عضلياً وبجرعة يومية أو أسبوعية تقدر بـ 10^6 إلى 10^7 وحدة ولوحظ أن معدل الإستجابة ١٣,٣٪ و ٥,١٪ من المرض حدث لديهم الهجوع التام ولفترة طويلة ولقد لوحظ تراجع الورم بمختلف الطرق العلاجية والجرعات مما يصعب تحديد الطريقة المفضلة

ولذلك فإن الحل العملي المناسب هو إعطاء ٣ إلى ٢٠ × ١٠[٦] وحدة (تزاد بالتدريج) ثلاث مرات أسبوعياً حتى تراجع الورم وبإختصار هناك عدة مركبات لهاتأثير على معالجة الميلانوم المنتشر إذا إستخدمت كدواء وحيد .

ـ المعالجة الكيميائية المتممة Adjuvent chemotherapy :

إن التصنيف المجهري للورم البدئي بواسطة تحديد عمق الآفة في طبقات الجلد المختلفة وتأثير ذلك مع الإصابة العقدية على الإنذار أدى إلى تحديد الحالات المعرضة للنكس بعد الجراحة High Risk : وهي المرحلة الأولى (المرض الموضعي) والتي تشمل CLARK'S III أو أكثر والآفة بسماكة ١,٥ مم أو أكثر المرحلة الثانية (المرض الناحي) وكذلك المرحلة الثالثة (المنتشر) وكذلك المرضى اللذين تعرضوا للعمل الجراحي دون وجود أي دليل على المرض بعد العمل الجراحي ممكن أن يعالجو معالجة متممة وعلى الرغم أن نتائج الدراسات المختلفة لم تبشر بأي أمل إلا أن هناك اهتمام بالمعالجة المناعية كمعالجة متممة وباختصار يمكن القول أنه ليس هناك تأثير واضح للمعالجة المتممة للميلانوم .

المشاركة الدوائية Combination Chemotherapy :

إن الـ DTIC بجرعاته الإعتيادية أكثر الأدوية فعالية عند إستخدامه كدواء وحيد في معالجة الميلانوم وهذا يجعلنا نتسائل هل المشاركة التي تحوي على هذا الدواء أكثر فعالية من الدواء بمفرده ؟

ويمكن القول من خلال الدراسات العديدة أن المشاركة بدوائين لم تكن أكثر فعالية كما أن إضافة دواء ثالث لم تؤدي إلى تقوية التأثير إضافة لزيادة السمية الدوائية ولكن بمراقبة المشاركات المختلفة نلاحظ أن إستخدام أربعة أدوية هي DDP + DTIC + BCNU والتاموكسيفين ترافقت بمعدل إستجابة ٥٢٪ ولكن لوحظ أن هناك معدل عالي للإصابة بالصمات الوعائية ٣٠٪ مما أدى إلى حذف التاموكسيفين من النظام العلاجي فتراجع معدل الإستجابة عند باقي المرضى ويمكن أن يعزى ذلك إلى أن

التاموكسيفين قد يقوي تأثير بعض الأدوية فمثلاً يمكن أن يزداد التأثير المضاد للأورام للسيسبلاتين بواسطة مضادات الكالسيوم Calcium antagonist ويبدو أن للتاموكسيفين صفات مضادة للكالسيوم . السيسبلاتين كدواء وحيد لم يكن فعالاً في معالجة الميلانوم فهل يكون فعالاً في المشاركة الأخرى غير المشاركة بأربعة أدوية المذكورة سابقاً ؟ .

إن المشاركة الثلاثية فيما بين السيسبلاتين ــ البليومايسين ــ ولوموستين CCNU ترافقت بمعدل إستجابة يصل حتى ٤٨٪ ولكن دون حدوث الهجوع التام كما لوحظ أن السمية كانت عالية وباخلاصة يمكن أن نقول أنه على الرغم من أن المشاركة مابين DTIC و BCNU والسيسبلاتين والتاموكسيفين) تحتاج للدراسة إلا أن معدل الإستجابة وفترة استمرار هذه الإستجابة تجعل من هذه المشاركة الخط الأول للمعالجة ويمكن إعتبار المشاركة مابين الـ Vinka askaloid - اكتينومايسين - دوالبروكاربازين هي الخط الثاني .

إن التأثير المثبط للمناعة immunos upprisive effcct للأدوية المضادة للسرطان دفع بالباحثين لإشراك بعض المنبهات المناعية غير النوعية non specific immuno stimulaters مثل لقاح الـ BCG مع هذه الأدوية وذلك للتغلب على هذا التأثير المثبط للمناعة وبالتالي تقوية التأثير العلاجي للأدوية الكيميائية ولقد جرت عدة تجارب سريرية لبيان تأثير هذه المشاركة كإعطاء الـ DTIC مع الـ BCG التي ترافقت مع معدل إستجابة أعلى من إعطاء الـ DTIC لوحده ويمكن أيضاً مشاركة الانترالوكين - ٢ مع الـ DTIC وباقي الأدوية .

المعالجة الكيميائية لأورام الدماغ البدئية
Chemotherapy of Primary Brain Tumors

بدأ إستخدام المعالجة الكيميائية في الأورام البدئية للدماغ منذ حوالي ٤٠ سنة ولكن النتائج كانت مخيبة للآمال إلا في بعض الحالات القليلة كما أن المعالجة الكيميائية لأورام الجهاز العصبي المركزي تمتلك صعوبات خاصة بها وهناك أربع عوامل تجعل من هذه المعالجة غير مفيدة وهي :

١ ـ إمكانية الوفاة العالية المرافقة لحجم صغير نسبياً للورم

٢ ـ إمكانية حدوث الوذمة الدماغية الشديدة .

٣ ـ وجود عدد قليل من الخلايا التي تتكاثر Low Growth Fraction حتى في أكثر الأورام خبثاً .

٤ ـ وجود الحواجز الوعائية الدماغية B . B . B Blood Brain Barrier التي تمنع من دخول الكثير من الأدوية الكيميائية للدماغ .

المعالجة الكيميائية للأورام الدبقية عالية الخبث High Grade Astrocytomas :

إن المعالجة الكيميائية لأورام الدماغ اكتسبت أهمية من حيث الدراسات الدائمة حول تأثيرها وخاصة بالنسبة للأورام عالية الخبث High Grade وحتى هذا الوقت فإن أكثر من ١٠٠ دواء تم إستخدامه في علاج هذه الأورام وكل هذه الأدوية استعملت في مجموعات صغيرة أو في تجارب فردية وبالرغم من تحقيق بعض النجاحات إلا أنه لم يثبت أي دواء فعالية واضحة في التجارب السريرية ولكن لوحظ أن النتروسويوريا nitrosourea ـ السيسبلاتين ـ البروكاربازين procarbazine هي أكثر الأدوية الفعالة في معالجة الأورام الناكسة .

أمامن ناحية تأثير المعالجة الكيميائية المتممة فقد جرت عدة دراسات تقارن مابين إعطاء المعالجة الكيميائية بعد حدوث النكس وبين إعطائها كمعالجة متممة وقد بينت

هذه الدراسات على أن المعالجة بعد حدوث النكس يمكن أن تكون مفيدة كإعطاء المعالجة المتممة ومن هذه الدراسات نذكر دراسة أجريت على ٢٢٢ مريض ولاحظت أن إعطاء الـ BCNU يمكن أن تؤدي إلى زيادة طفيفة في معدل الحياة (٤٪ من المرضى عاشو لـ ١٨ شهر بعد الجراحة والمعالجة الشعاعية مقابل ١٩٪ من المرضى الذين عولجوا بالجراحة والأشعة والـ BCNU ولكن هذه الزيادة لم تكن كافية من الناحية الإحصائية وفي دراسة أخرى لوحظ أن الـ BCNU يزيد من معدل الحياة وبشكل كافي من الناحية الإحصائية كما وجد أن البروكاربازين ودواء STREPTOZOTCIN لهما نفس فعالية الـ BCNU. لكن لهما آثار جانبية أكثر .

وفي عام ١٩٨٩ تم في دراسة سريرية المقارنة مابين إستخدام المشاركة مابين BCNU والبروكاربازين والمشاركة مابين BCNU+ هيدروكسي يوريا + بروكاربازين و VM26 و لم يلاحظ أي فرق إحصائياً مابين المجموعتين أي أن هذه المشاركات لم تكن أكثر فعالية من إستخدام الـ BCNU بمفرده ونظراً للنتائج غير المرضية للمعالجة الكيميائية فقد جرت عدة محاولات لتحسين هذه النتائج والتغلب على المصاعب مثل الحواجز الدماغية الوعائية كحقن الدواء داخل الشريان أو داخل الورم ولكنها كلها لاتزال قيد الدراسة وتترافق باختلاطات شديدة ولكن يمكن للمعالجة الكيميائية بجرعات عالية مع إجراء زرع نقي عظم أن تكون الأمل إلا أن الدراسات القليلة التي إستخدمت الـ BCNU والـ VP16 أظهرت أن السمية كانت عالية وأن النتائج لم تكن مرضية من حيث التأثير على معدل الحياة .

الأورام النجمية قليلة الخبث Low Grade Asto cytoma :

إن إنذار الأورام الدبقية قليلة الخبث أفضل بكثير من عالية الخبث ومتوسط الحياة لأورام الدرجة الأولى gArd I حوالي ٥ سنوات ولايوجد أي شك على أن العلاج الأساسي لهذه الأورام هي الجراحة لوضع التشخيص ولإزالة الورم أما دور المعالجة الشعاعية فإنه أقل وضوحاً ولكن عدة دراسات سريرية أثبتت على أن إعطاء المعالجة

الشعاعية بعد الإستئصال الجراحي يحسن من معدل الحياة إلا أن هناك دراسات أخرى تشير إلى أنه لايوجد أي تأثير على معدل الحياة للمعالجة الشعاعية ولكنها قد تزيد من تحول هذه الأورام للخبث وتجري حديثاً دراسة طويلة الأمد يتم خلالها تحديد تأثير المعالجة الشعاعية على هذه الأورام .

المعالجة الكيميائية للأورام الدبقية قليلة الخبث Low Grade Gliomos :

نظراً لانخفاض معدل الإنقسام لهذه الأورام فإن المعاجة الكيميائية لاتستخدم في معالجة هذه الأورام والدراسات الأولية عن إستخدام النتروسويوريا nitrosourea كمعالجة متممة Adjuvent therapy لم تظهر أي فعالية .

الـ BCNU معروف بقدرته على إحداث الأورام عند الحيوانات ولذلك فهناك خطورة من انقلاب هذه الأورام للدرجات العالية الخبث عند إستخدامه .

نستنتج إنه لايوجد للمعالجة الكيميائية أي دور في معالجة الأورام الدبقية النجمية قليلة الخبث ولكن عند حدوث النكس فإنه غالباً مايكون بدرجة خبث أعلى في هذه الحالة يمكن للمعالجة الكيميائية أن تعطي نفس النتائج الناجمة عن إستخدامها في معالجة الأورام عالية الخبث .

ورم الخلية العصبية الناقصة Oligodendrio Glioma :

وهي أورام بطيئة النمو تصيب بشكل أساسي نصفي الكرة المخية والأورام التي تكون نقية غالباً ماتكون سليمة ويمكن أن تستأصل بشكل تام أما في حالة عدم الإستئصال التام فإن دور المعالجة الشعاعية لايزال قيد الجدل والمناقشة ولكن الكثير من الدراسات أكدت على أن المعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي تزيد من معدل الحياة.

المعالجة الكيميائية :

وهي عادة غير مستطبة في معالجة الأورام النقية pure oligodendroglioma ولكن في حال كون الورم نسيجياً وسريرياً سريع النمو فإنه يمكن المعالجة بالمشاركة مابين CCNU + بروكاربازين والفنكرستين ويمكن إعطاء هذه المعالجة كمعالجة متممة بعد

الإستئصال التام وقبل المعالجة الشعاعية ولقد بينت الدراسات على أن الأورام الخبيثة تميل للإستجابة للمعالجة الكيميائية بشكل جيد .

ورم الرداء الفوقاني Ependymomas :

وهي تنشأ من الخلايا المبطنة للبطينيات Ependymal cells والقناة المركزية للنخاع الشوكي و ٧٠٪ من هذه الأورام تتوضع في الحفرة الخلفية وأورام الحفرة الخلفية أشيع حدوثاً عند الأطفال منه عند الكبار .

الإستئصال الجراحي هو العلاج الأساسي ولكن نتيجة للتوضع العميق لمعظم هذه الأورام فإن الإستئصال الجراحي قد يكون صعباً أو مستحيلاً وإعتماداً على الدراسات المختلفة فإنه يمكن للمعالجة الشعاعية أن تحسن من معدل الحياة ولأن هذه الأورام تميل للإنتشار عبر السائل الدماغي الشوكي فإن الساحات الشعاعية المثالية لاتزال تثير الجدل ففي حالة الأورام عالية الخبث High Grade والمتوضعة تحت الخيمة يفضل جميع الباحثين في هذه الحالة معاجة المحور العصبي بشكل كامل cranio spinal .

المعالجة الكيميائية : لم يختبر العلاج الكيميائي لهذه الأورام عند الكبار بالتجارب السريري ولكن هناك معلومات قليلة عن الأورام الناكسة حيث جرى إستخدام النتروسويوريا ـ الخردل الآزوتي ـ البروكاربازين والفنكرستين وكذلك النظام العلاجي MOPP وكان نسبة النجاح ضئيلة كما جرب إستخدام السيسبلاتين في بعض الدراسات ولقد حقق معدل إستجابة يصل حتى ٥٠٪ .

و جرب إستخدام الـ CCNU مع الفنكرستين كمعالجة متممة عند الكبار والصغار أظهرت النتائج على أن معدل الحياة تحسن بالمقارنة مع المجموعات غير المعالجة.

اللمفوما البدئية في الجهاز العصبي المركزي Primary Central Nervus System Lymphoma (PCNSL) :

اللمفوما البدئية في الجهاز العصبي المركزي RCNSL وتدعى أيضاً الأورام الدبقية

الدقيقة Microglioma او غـرن الخلايـا الشـبكية Reticulum cell sarcoma نـادرة نسـبيا وتشـكل ١٪ مـن كـل أورام الدمـاغ البدئيـة وهـي شـائعة الحـدوث عنـد المعـالجين بالمثبطات المناعية immumosupprisive drugs وخاصة المتعرضين لعمليات زرع الأعضـاء وكذلك عند المرضى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS .

الإصابة عادة ماتكون متعددة البؤر وتصيب عميقاً المـادة البيضـاء. دور الجراحـة فقط لوضع التشخيص أما المعالجة الشعاعية فإنها تعطـي إستجابة كبـيرة ولكـن عـادة ماينكس الورم والمعدل الوسطي للحياة بعد المعالجة الشعاعية هو ٣٥ شهر و لم يلاحظ أي حالة عاشت لـ ٥ سنوات . حـوالي ٢٥ ٪ مـن المرضـى يكـون السـائل الدمـاغي الشوكي مصابا بالخلايا الورمية ولقد لوحظ في بعض التقارير السريرية أن هناك زيـادة في معدل الحياة في عدد قليل عند تشعيع كامل المحور العصبي .

المعالجة الكيميائية Chemotherapy :

عدة أدوية إستخدمت عند عدد قليـل مـن المرضـى وهـذه الأدويـة هـي الأدويـة الفعالة في حالـة اللمفومـا مثـل سيكلوفوسـفاميد ـ أدريامايسـين ـ فنكرسـتين ـ ٦ـ ميركابتوبورين مع البريدينزون . أطـول معـدل للحيـاة لوحـظ عنـد المرضـى المعـالجين بالنظـام CHOP وفي مجموعـة مـن ١٠ مرضـى عولجـوا بواسـطة الدكسـاميثازون مـع السيتارابين arac بجرعة عالية والسيسبلاتين حيـث أدت إلى الهجـوع التـام عنـد ٢ مـن أصل ٤ مرضى وإلى الهجوع التام عند ٤ من أصل ٦ مرضـى تعرضـوا للنكـس ، أمـا الجرعات العالية من الديكساميثازون قبل العلاج الشعاعي أدت على الهجوع التام عند ٨ وإستجابة جزئية عند ٤ من أصل ١٣ مريض .

المرضى المعالجين بمثبطات المناعـة بعـد تعرضهـم لعمليـات زرع الأعضـاء يكـون سبب الإصابة لديهم غالباً الحمى الراشحة : إيبشـتاين بـار " ولذلـك يمكـن معـالجتهم بإقلال جرعة مثبطات المناعة مع إعطاء الأدويـة المضـادة للحمـات الراشـحة antiviral drugs ويمكن أن تؤدي هذه المعالجة للهجوع التام .

المعالجة الكيميائية للأورام البدنية للجهاز العصبي المركزي عند الأطفال :

أ ـ أورام جذع الدماغ الدبقية Brain stem Gliomas :

وتشكل ٢٥٪ من الأورام البدئية للدماغ عند الأطفال وتحدث عند الكبار أيضاً ولكنها تشكل أقل من ٥٪ والتشخيص يوضع عادة نتيجة للصورة السريرية والموجودات الشعاعية بعد إجراء المرنان MRI والتصوير الطبقي المبرمج C.TScan ونادراً مايمكن الحصول على خزعة للفحص النسيجي نظراً لصعوبة التداخل الجراحي على هذه المنطقة لذلك العلاج الوحيد هو العلاج الشعاعي ولكن لسوء الحظ فإن معدل الحياة الوسطي ١٥ شهر و ٢٠٪ من المرضى يعيشون لـ ٥سنوات .

المعالجة الكيميائية :

مجموعة قليلة من الأدوية إستخدمت في علاج أورام جذع الدماغ وكل الدراسات تشمل على عدد قليل من المرضى والمشكلة الأخرى هي نقص المعلومات عن النوع النسيجي لهذه الأورام في معظم هذه الدراسات .

المعالجة الكيميائية للأورام الناكسة لم تكن فعالة وإعتماداً على مراجعة العالمين Friedman و Oades الذين أشارا إلى أن الأدوية التالية المستخدمة لم تعطي فائدة كبرى وهذه الأدوية هي BCNU - CCNU - سيسبلاتين ـ سيكلوفوسفاميد والميثوتركسات (حقناً داخل السيساء وجرعة منخفضة داخل الوريد) ـ بروكاربازين وكذلك المشاركة COPP كماجرب إستخدام الكاربوبلاتين craboplatin كدواء وحيد ولكن دون نجاح .

وأكثر الدراسات الواعدة هي إستخدام السيكلوفوسفاميد بجرعات عالية وكذلك الجرعات العالية من الميثوتركسات ويمكن القول أنه حتى هذا الوقت لايوجد أي فائدةمن المعالجة الكيميائية بالنسبة لأورام جذع الدماغ الدبقية .

ب ـ ميديلوبلاستوما Medulloblastoma :

وهو من أشيع أورام الدماغ عند الأطفال ويمكن حدوثه بشكل نادر عند الكبار معظم التوضعات هي في الحفرة الخلفية posterior Fossa ولها ميل كبير للإنتشار عن

طريق السائل الدماغي الشوكي كما يمكن حدوث النقائل خارج الجهاز العصبي وبمعدل ٥٪ وهذا لايشاهد بباقي أورام الدماغ .

المعالجة هي الجراحة كخطوة أولى وهناك تناسب مابين امتداد الإستئصال الجراحي ومابين معدل الحياة ولكن للأسف فإن معظم المرضى المعالجين بالجراحة فقط تعرضوا للنكس مهما كان درجة استئصال الورم وإن الزيادة في معدل الحياة في معظم الحالات كان نتيجة للمعالجة الشعاعية .

المعالجة الشعاعية تكون بمعالجة كامل المحور العصبي cranio spinal axis بجرعة تتراوح مابين ٢٥٠٠ ـ ٣٥٠٠ راد (سنتي غري) ثم تعطى جرعة داعمة Boosting Dose للحفرة الخلفية حتى تصبح الجرعة ٥٠٠٠ ـ ٥٥٠٠ راد أما الأماكن في الجهاز العصبي المصابة بالنقائل فإنها تعالج حتى ٤٠٠٠ راد .

معدل الحياة لـ ٥ سنوات عند المرضى المعالجين بالأشعة يتراوح مابين ٥٠ ـ ٦٠٪ .

المعالجة الكيميائية Chemo therapy :

في المعالجات الحديثة لاتلعب المعالجة الكيميائية دوراً هاماً في علاج الميديلوبلاستوما وهناك عدة أدوية إستخدمت في التجارب السريرية وأكثر هذه الأدوية فعالية هي سيكلوفوسفاميد ـ فنكرستين ـ سيسبلاتين ـــ وكاربوبلاتين وهناك عدة مشاركات دوائية أكثرها تأثيراً هي CCNU + بروكاربازين + فنكرستين + ara -c + هيدروكسي يوريا + سيسبلاتين + DTIC + ميثيل بريدنيزولون (ثمانية في واحد Eight in one كما تم تقييم المعالجة المتممة في العديد من الدراسات السريرية وبعضها أثبت أن هناك بعض الفائدة من حيث معدل الحياة .

جـ ـ الأورام الدبقية قليلة الخبث (ورم الخلايا النجمية المخيخي ـ أورام التصالب البصري الدبقية) :

تشكل الأورام النجمية المخيخية عند الأطفال حوالي ١٠٪ من الأورام البدئية في الدماغ والجراحة هي العلاج الأساسي وعند كون الورم جيد التمييز فإن معدل الحياة الوسطي أكثر من ١٨ سنة ودور المعالجة الشعاعية لايزال غير واضح أما في حال

الإستئصال غير التام للورم أوعند ميل الورم للنمو السريع فإنه عادة ماتسـطب المعالجـة الشعاعية بعد العمل الجراحي على الرغم من عدم ملاحظة أي فائدة محددة وواضحة .

الورم الدبقي للتصالب لبصري وتحت المهاد يحدث عـادة عنـد الأطفـال الصغـار مـابين ٦ أشـهر و٣ سنوات ، الإستئصال الجراحـي مفيـد ولكـن عـادة مـايصعب الإستئصال التام وعادة ماتؤدي المعالجة الشعاعية إلى إستقرار الورم ولكن النكس شائع الحدوث وبنسبة ٥٠٪ .

المعالجة الكيميائية Chemotherapy :

إستخدمت المعالجة الكيميائيـة عنـد عـدد قليـل مـن الأطفـال المصـابين بـالأورام النجمية المخيخية في حالة النكس ولكن نظراً للعدد القليل فإنه يصعب تقييـم النتـائج . إستخدمت عدة أدوية منها BCNU - CCNU — VP16 ، كمـا اسـتخدمت المشـاركات BCNU + بروكاربازين و BCNU + فنكرستين + ميثوتركسـات + بريدنـيزون ونظـراً للإنذار الجيد فلم تُحدى أي محاولة لإعطـاء المعالجـة الكيميائيـة المتممـة بالنسـبة لـورم التصالب البصري الدبقي والأورام الدبقية تحـت المهـاد Hypothalmus فقـد إستخدمت الأدويـة التاليـة CCNU + فنكرسـتين أو CCNU + فنكرسـتين + بروكاربـازين ، كمـا اسـتخدم السيسـبلاتين في معالجـة الأورام الناكسـة وقـد سـجلت بعـض حـالات الإستجابة.

د- أورام فوق الخيمة الدبقية عالية الخبث Supratentorial High Grade Glioma :

المعالجة الأساسية هي بالجراحة ثم المعالجة الشعاعية ولكن معظم الحالات تنكـس ومعدل الحياة الوسطي هو ١٥ شهر بعد المعالجة الجراحية والشعاعية .

المعالجة الكيميائية :

ولها دور في معالجة الأورام عند الأطفـال والأدويـة المسـتخدمة هـي الـتي أثبتـت فعالية واضحة مثل مركبات النتروسويوريا nitrosourea . أما باقي الأدويـة لم يكـن لهـا أي فائدة مثل سيسـبلاتـين - كـاربـوبـلاتـين MOPP - COPP - فـنكرسـتين + CCNU

والمشاركة المعروفة باسم ثمانية في واحد Eight in one .

المعالجة الكيميائية المتممة أثبتت عدة دراسات على فعاليتها في إطالة معدل الحياة وإستخدم الـ CCNU + الـ فنكرستين بعد العلاج الجراحي والشعاعي ومعدل الحياة لـ ٥سنوات في المجموعة المعالجة كيميائياً ٤٢٪ مقابل ١٠٪ في المجموعة غير المعالجة .

أورام الخلايا المولدة في الجهاز العصبي المركزي C.N.S. Germ cell Tumors :

يمكن أن نقسم أورام الحفرة الصنوبرية إلى أورام الخلايا المولدة **Germ cell Tumors** وأورام غير المولدة **non Germ cell Tumors** :

أورام الخلايا المولدة تشمل **Germinoma** - السرطانة الجنينية **Embryoimal carcinoma** – المسخوم **Tertoma** - السرطانة المشيمية **chorio carcinoma** و **Endodermal Sinus Tumor**.

أما المجموعة الثانية تشمل ورم الغدة الصنوبرية **pinealoma** والأورام البدئية الأخرى للجهاز العصبي المركزي .

المعالجة الأساسية هي المعالجة الشعاعية مع معدل حياة لـ ٥ سنوات يتراوح مابين ٦٠ - ٩٠٪ .

المعالجة الكيميائية :

تستجيب أورام الخلايا المولدة للعديد من المشاركات الكيميائية منها السيكلوفوسفاميد + سيسبلاتين أو سيكلوفوسفاميد + أكيتومايسين D أو فنكرستين + بليومايسين + VP16 (Etoposids) .

سرطان الرأس والعنق
Head and Neck Cancers

تشكل ٥٪ من جميع سرطانات الجسم ٣/١ الحالات تشخص بمراحل مبكره و ٣/٢ الحالات تشخص بمراحل موضعية وناحية متقدمة Advanced locoregional أما النقائل البعيدة فتشاهد في ٢٠٪ من الحالات معظم أورام الرأس والعنق من نوع سرطانة شائكة الخلايا ولذلك سوف نتحدث في هذا القسم عن المعالجة الكيميائية لهذا النوع .

إن هذه السرطانات عادة ماتترافق بالتدخين المزمن والكحولية ممايؤدي لوجود بعض الإضطرابات الرئوية والقلبية التي تعتبر مشكلة أخرى للطبيب المعالج .تمتلك بعض أورام المواضع التشريحية خصائص وسلوك خاصين مثل سرطان الحنجرة له إنذار أفضل من سرطان الجيب الإجاصي .

المعالجة الأساسية (النظامية) Stand ard therapy :

المعالجة الأساسية تعتمد على الجراحة والمعالجة الشعاعية وهذا يتناسب مع السير الطبيعي للورم Natural History حيث تميل هذه السرطانات لتتظاهر موضعياً أو ناحياً في البداية مع معدل منخفض للنقائل البعيدة Distant Metastases لذلك كانت المعالجة الموضعية هي المناسبة لإحداث الهجوع أو لإعطاء التأثير الملطف.

المراحل المبكرة T_1,T_2 NOMO تعالج بقصد الشفاء بإستخدام نمط واحد من المعالجة الموضعية الجراحة أو المعالجة الشعاعية Radiotherapy والإختيار الدقيق لنمط المعالجة يعتمد على خبرة الطبيب وعلى حالة المريض العامة وعلى الموقع التشريحي للورم فمثلاً الآفات الصغيرة للّسان يمكن أن تعالج بشكل فعال بالإستئصال الموضعي وبالتالي نتجنب المعالجة الشعاعية التي تستهلك وقتاً طويلاً مع مايرافقها من آثار جانبية مزعجة (التهاب المخاطية الشعاعي فقدان الذوق ـ جفاف الفم Xerostomia) في المقابل فإن

الآفات الصغيرة في الحنجرة يفضل أن تعالج شعاعياً وذلك للحفاظ على الحنجرة .

- في الأورام المتقدمة Advanced Tumors ($T_3 - T_4 - N_1 - N_3M_0$) فإن العلاج يتألف من الجراحة أولاً ثم يُتبع بالمعالجة الشعاعية Postoperative Radiotherapy ويكون الهدف هو الشفاء ولكن عادة ماتكون نسبة الشفاء ضئيلة ويمكن القول بشكل عام أنه أقل من ٣٠٪ من المرضى يعيشون لمدة ٥ سنوات وأكثر وأسباب الوفاة عند هؤلاء المرضى هو تقدم المرضى موضعياً ونسبة قليلة من المرضى تعرضوا للإصابة بالنقائل البعدية خاصة للرئة - العظام والكبد كما أن جميع المرضى المصابين بسرطان الرأس والعنق لديهم خطورة الإصابة بورم خبيث ثاني Second Malignancy (الرئة ـــ المري) التي تشترك بنفس العوامل المسببة .

تلعب المعالجة الكيميائية دوراً بسيطاً في المعالجة النظامية لسرطانات الرأس والعنق والإستطباب هو وجود نقائل بعيدة أو عند حدوث النكس التالي للمعالجة - الموضعية شعاعية أو جراحية وتكون الغاية من المعالجة هي التلطيف وحتى هذا الوقت لم يثبت تأثير هذه المعالجة على تحسين معدل الحياة وسوف نستعرض فيما يلي العناصر الدوائية الفعالة والمشاركات الدوائية فيما بينها .

العناصر الدوائية الفعالة عند إستخدامها كدواء وحيد Single agent :

- الميثوتركسات Methotrexate : هو الدواء الأكثر إستخداماً ويعتبر المقياس الدوائي لمعايرة فعالية الأدوية الجديدة وعند إعطائه بجرعته الإعتيادية فإن معدل الإستجابة يصل حتى ٣٠٪ ولفترة تتراوح مابين ٢ - ٤ أشهر ويعطى بجرعة أسبوعية تبدأ بـ ٤٠ - ٥٠ مغ / م٢ وتزاد تدريجياً بمقدار أسبوعي ١٠ مغ / م٢ حتى حدوث السمية من الدرجة الأولى أو الثانية وأكثر الإختلاطات التي تحد من الجرعة هي التهاب الأغشية المخاطية وتثبط نقي العظم ثم جرت محاولات لزيادة تأثير الميثوتركسات وذلك بزيادة الجرعة وإعطاء اللوكوفورين Leucovorin ولكن عدة دراسات سريرية لم تثبت أي زيادة في معدل الإستجابة بالمقارنة مع الجرعة الإعتيادية كما أن الآثار الجانبية من جهة أخرى

تكون شديدة عند إعطاء الجرعة العالية ولذلك تبقى الطريقة الإعتيادية هي الطريقة القياسية بالنسبة لسرطانات الرأس والعنق .

- السيسبلاتين Cisplatin : يعتبر دواء قياسي آخر ومعدل الإستجابة يصل حتى ٣٠٪ وهناك بعض الحالات النادرة التي تكون الإستجابة فيها كاملة complete Response .

أكثر الأعراض الجانبية شيوعاً هي الغثيان والإقياء والسمية الكلوية والعصبية وكذلك السمية على العصب السمعي أما الجرعة تتراوح مابين ٦٠ ــ ١٢٠ مغ /م٢ كل ٣ - ٤ أسابيع .

بعض التجارب السريرية إستخدمت جرعة عالية هي ٤٠ - ٥٠ مغ / م٢ يومياً × ٥ أيام بجرعة كلية لاتتجاوز ٢٠٠ مغ / م٢ وقد أظهرت هذه الطريقة معدل إستجابة يتراوح مابين ٤٦ إلى ٧٣٪ . ولوحظ في هذه الدراسة أن درجة تثبيط نقي العظم أكثر من الطريقة الإعتيادية وكذلك السمية على العصب السمعي والأعصاب المحيطية.

- كاربوبلاتين Carboplatin : وهو دواء مشابه للسيسبلاتين ولكن أقل سمية على الكلية وأقل إحداثاً للإقياء من السيسبلاتين ويمكن إعطائه بطريقة سهلة دون الحاجة لإدخال المريض المشفى وله تأثير على سرطانات الرأس والعنق ولايزال مجهولاً هل هذا التأثير مماثل لتأثير السيسبلاتين عند إعطائه بجرعته النظامية ويمكن أن نقول بإختصار أن السيسبلاتين والميثوتركسات لهما نفس الفعالية ويمكن أن نعتبرهما العنصرين القياسيين.

هناك أدوية أخرى لها فعالية في سرطانات الرأس والعنق من هذه الأدوية الفلورويوراسيل الذي يبدو أن إعطائه دفعة واحدة يمكن أن يقلل من تأثيره بينما عند إعطائه بتشريب وريدي مستمر لمدة ٥ أيام كل ٣ أسابيع يمكن أن يكون تأثيره أكبر إلا أن إثبات ذلك يحتاج لمزيد من الدراسات السريرية .

- البليومايسين : يعطي معدل إستجابة يصل حتى ٢٠٪ ويمكن إستخدامه بمعظم المشاركات الدوائية ومن الأدوية الأخرى السيكلوفوسفامايد - والهيدروكسي يوريا -

الأدريامايسين والميتومايسين Mitomycin c .

المشاركات الدوائية :

إن محاولة زيادة فعالية المعالجة بإستخدام المشاركات مابين الأدوية لم تلاقي نجاحاً ملحوظاً في حالات النكس أو النقائل وأكثر الدراسات السريرية إستخدمت المشاركة مابين السيسبلاتين والميثوتركسات الدوائين الأكثر فعالية وأحياناً يشاركان مع البليومايسين الذي يمتلك سمية مختلفة ممايجعله مناسباً للمشاركةمع أدوية أخرى وهناك دراسة أخرى تقارن مابين المشاركة فيمابين الميثوتركسات + بليومايسين + هيدروكسي يوريا والمشاركة مابين تلك الأدوية مع السيسبلاتين فوجد أنه المشاركة الحاوية على السيسبلاتين أكثر فعالية والمشاركة الواعدة هي المشاركة مابين السيسبلاتين والفلورويوراسيل بتريب وريدي لمدة ٥ أيام ويجري حديثاً اختبار إضافة اللوكوفورين Leucovorin لهذه المشاركة .

المعالجة الكيميائية الشعاعية المتلازمة Concomitant Chemo Radio therapy :

إن البديل لإعطاء المعالجة الكيميائية بعد إنتهاء العلاج الشعاعي الموضعي هي إستخدام المعالجة الشعاعية الكيميائية بشكل متلازم وأسس إستخدام هذه الطريقة هي:

١ ـ إن التأثير المضاد للورم للأشعة يمكن أن يزداد بإستخدام المعالجة الكيميائية أثناء العلاج الشعاعي حيث قد تعمل هذه الأدوية على زيادة حساسية الخلايا للأشعة (Radiosen Sitizers) إلا أن هذه الطريقة قد تزيد من إرتكاس النسج السليمة مثل زيادة التهاب الأغشية المخاطية .

٢ ـ إن الفعالية الجهازية للمعالجة الكيمائية يمكن أن تؤدي لإزالة النقائل المجهرية البعيدة Micro metastases الواقعة خارج ساحة المعالجة الشعاعية وبالتالي يمكن أن تزيد من معدل الحياة .

إن المعالجة الكيميائية الشعاعية المتلازمة يمكن أن تزيد من السيطرة الموضعية على الورم كما أنها يمكن أن تعالج النقائل البعيدة التي قد تكون موجودة عند وضع التشخيص .

يمكن إستخدام عدة أدوية كيميائية في هذه المعالجة منها ميثوتركسات – بليومايسين – فلوروبوراسيل – هيدروكسي يوريا – سيسبلاتين – كاربوبلاتين – والميتومايسين Mitomycin - C .

المعالجة الكيميائية لسرطان الرئة
Chemo therapy of Lung Cancer

١ ـ المعالجة الكيميائية لسرطان الرئة صغير الخلايا (Small cell Lung Cancer (SCLC

يشكل سرطان الرئة صغير الخلايا ٢٥٪ من سرطانات الرئة المختلفة ويتميز بنموه السريع وانتشاره المبكر كما يتميز بحساسيته للمعالجة الشعاعية والكيميائية ويجب أن يعتبر سرطان الرئة صغير الخلايا مرضاً جهازياً عند وضع التشخيص بغض النظر عن القدرة على إثبات وجود النقائل البعدية لذلك فإن المعالجة الكيميائية هي حجر الأساس في تدبيره بغض النظر عن مرحلته السريرية.

التصنيف الإعتيادي Conventional Staging لهذا السرطان يقسم المرض إلى مرحلتين : مرحلة المرض المحدود Limited Disease (L D) ويكون المرض محدوداً في نصف الصدر himithorax ويشمل أي نقائل عقدية منصفية والنقائل للعقد فوق الترقوة في جهة الإصابة وفي الجهة المقابلة .

٢ ـ مرحلة المرض المنتشر Extensive Disease (E . D) ويشمل أي توضع للمرض غير المرحلة المحدودة L . D .

أما إنصباب الجنب فلا يزال يثير الجدل حول التصنيف .

عند وضع التشخيص فإن ٣٠ ـ ٤٠٪ من الحالات تكون في المرحلة المحدودة L.D وباقي الحالات في المرحلة المنتشرة ED أما عوامل الإنذار فيأتي في مقدمتها الحالة العامة للمريض ووجود وموقع النقائل البعيدة فمثلاً النقائل الكبدية ونقائل الجهاز العصبي المركزي تترافق بمعدل حياة قصير بينما نقائل العظم والأنسجة الرخوة لها تأثير بسيط على معدل الحياة ومن عوامل الإنذار الأخرى مرحلة المرض ـ فقدان الوزن قبل المعالجة الكيميائية والجنس والعمر .

إن معدل الحياة الوسطي مع المعالجة الكيميائية يتراوح مابين ١٠ ـ ١٢ شهر و٥ ـ ١٠٪ من المرضى يعيشون لسنتين ومعدل الإستجابة أعلى عند كون الورم في المرحلة المحدودة .

المعالجة الكيميائية بدواء وحيد Single agent Chemotherapy :

ـ السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide أول دواء أثبت فعالية أساسية في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا وعند إعطائه بجرعة ٥٠٠ ـ ١٢٠٠ مغ / م٢ كل ٣ ـ ٤ أسابيع فإن معدل الإستجابة الكلي يصل ٤٠٪ ومعظم الحالات كانت إستجابة جزئية partial Response كما لوحظ تحسن في معدل الحياة الوسطي .

ـ الكارموستين (BCNU) carmustine واللوموستين (CCNU) Lomustine يعتبران من الأدوية الفعالة عند إستخدامها كدواء وحيد وبمعدل إستجابة ٢٠ ـ ٣٠٪ .

ـ العناصر المقلونة alkylating agents الأخرى مثل الميلفالان Melphalan وكلور امبيوسيل Chlorambucil وبيسلفان Busulfan ـ ثيوتيبا thiotepa ـ والخردل الآزوتي كلها إستخدمت كدواء وحيد .

ـ الايتوبوسيد Etoposide : (VP16) يعتبر أكثر الأدوية فعالية كدواء وحيد Single agent ومعدل الإستجابة الكلي يتراوح مابين ٥٠ و ٦٠٪ عند المرضى غير المعالجين سابقاً أماعند إستخدامه عند المرضى المعالجين سابقاً فإن فعاليته محدودة كما يتأثر معدل الإستجابة بطريقة إعطاء الدواء فعند إعطائه على مدى ٥ أيام يكون معدل الإستجابة أعلى من إعطائه بجرعة واحدة كبيرة .

ـ التينيبوسيد tiniposide (VM26) من الأدوية الفعالة وجرعته ٦٠ مغ / م٢ / يومياً ولمدة ٥ أيام وعند المرضى غير المعالجين سابقاً يصل معدل الإستجابة الكلي لـ ٩٠٪ (٣٠٪ إستجابة تامة وفترة) الإستجابة الوسطية هي ٨ أشهر ومن الأدوية الفعالة نذكر السيسبلاتين ـ أدريامايسين ـ ميثوتركسات ـ البروكاربازين ومجموعة الـ Vinka alkaloids .

الدواء المشتق من السيسبلاتين carboplatin ويتميز بسمية أقل على الأعصاب والكلية له فعالية عند إستخدامه كدواء وحيد بجرعة ٣٠٠ - ٤٥٠ - مغ / م٢ شهرياً وبمعدل إستجابة كلي يصل حتى ٨٠٪ (٥٠ - ٨٠٪) .

وكذلك الدواء المشابه للسيكلوفوسفاميد ifosfamide ويتميز بأن تأثيره المثبط على نقي العظم أقل إذا أعطي بجرعة ١,٥ - ٢ مغ /م٢ يترافق بمعدل إستجابة يتراوح مابين ٥٠ - ٨٠٪ .

المعالجة الكيميائية بالمشاركة الدوائية Combination Chemotherapy :

أول المشاركات الدوائية في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا كانت في أواسط السبعينات من هذا القرن ولقد كان لهاتأثيراً واضحاً بمعدل إستجابة كلي يتراوح مابين ٧٠ - ٩٠٪ وإستجابة تامة ٢٥ - ٥٠٪ ولقد أثبتت جميع الدراسات على أفضلية المشاركة الدوائية أكثر من إعطاء دواء وحيد وأكثر المشاركات شيوعاً هي النظام العلاجي CAV سيكلوفوسفاميد + أدريامايسين + فنكرستين وتعتبر المشاركة القياسية التي تعاير بها فعالية المشاركات الأخرى .

الجدول التالي يبين المشاركات الحاوية على الأدريامايسين المستخدمة في علاج سرطان الرئة صغير الخلايا :

C	Cyclophsphamide	1000 mg/m^2	Day 1	Repeat every 3 weeks
A	Adriamycin (doxorubicn)	50 mg/m^2	Day 1	
V	Vincristine	1 mg/m^2	Day 1	
C	Cyclophsphamide	1000 mg/m^2	Day 1	Repeat every 3 weeks
A	Adriamycin	45 mg/m^2	Day 1	
E	Etoposide (VP - 16)	50 mg/m^2	Day 1 - 5	
V	Vincristine	1.4 mg/m^2	Day 1	Repeat every 3 weeks
A	Adriamycin	60 mg/m^2	Day 1	
P	Procarbazine	100 mg/m^2	Day 1 - 10	
M	Methotrexate	30 mg/m^2	Day 1	Repeat every 3 weeks
A	Adriamycin	40 mg/m^2	Day 1	
C	Cyclophsphamide	400 mg/m^2	Day 1	
C	CCNU	30 mg/m^2	Day 1	

ومن المشاركات الأخرى النظام العلاجي CMC سيكلوفوسفاميد + ميثوتركسات + CCNU ـ النظام CAE المكون من السيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + Etoposide : وهو المشاركة الأكثر اختباراً في الدراسات المختلفة حيث تم تحقيق ٦٥٪ من حالات الإستجابة التامة CR في حالة المرض المحدود LD و ٤٣٪ في المرض المنتشر ED ومعدل الحياة الوسطي يتراوح مابين ٩ ـ ١٥ شهر .

ومن المشاركات الحاوية على الأدرياميسين نذكر أيضاً VAP (فنكرستين + أدرياميسين + بروكاربازين و MACC (ميثوتركسات + أدرياميسين + سيكلوفوسفاميد + CCNU ولقد جرى دراسة إضافة الاتيوبوسيد Etoposide : للمشاركة CAV ولقد تبين أن هذه الإضافة ترفع من معدل الإستجابة الكلي كماتزيد من عدد حالات الإستجابة التامة complete Rrsponse أما الأنظمة العلاجية غير الحاوية على الأدرياميسين يبينها الجدول التالي :

P	Cisplatin	25 mg/m²	Day 1 - 3	Repeat every 3 weeks
E	Etoposide	100 mg/m²	Day 1 - 3	
J	Carboplatin (CBDCA)	100 mg/m²	Day 1 - 3	Repeat every 4 weeks
E	Etoposide	125 mg/m²	Day 1 - 3	
I	Ifosfamide	1.5 mg/m²	Day 1 - 5	Repeat every 4 weeks
E	Etoposide	120 mg/m²	Day 3 - 5	
C	Cyclophesphamide	500 mg/m²	Day 1	Repeat every 3 weeks
M	Methotrexate	10 mg/m²	Twice Weekly	
C	CCNU	50 mg/m²	Day 1	

فالمشاركة مابين السيسبلاتين والايتوبوسيد Etoposide (PE) هي من المشاركات الشائعة التي تستخدم عند المرضى المتعرضين للنكس أو كمعالجة تكثيف Consolidation وعادة مايكون الإنذار في حالة النكس سيء للغاية ويترافق بمعدل حياة وسطي من ٢ ـ ٣ اشهر وقبل الثمانينات من هذا القرن كانت المعالجات الإنقاذية Salvage therapy تترافق بمعدل إستجابة لايزيد على ٢٠٪ أما عند إستخدام النظام PE فإنه لوحظ معدل إستجابة كلي يصل حتى ٥٥٪ عند المرضى المعرضين للنكس بعض الدراسات

الأخرى إستخدمت الـ PE كمعالجة لإحداث الهجوع ويتراوح معدل الإستجابة الكلي مابين ٧١ و ٩٤٪ ومعدل الإستجابة التامة CR ٣٠ ـ ٥٣٪ أما معدل الحياة الوسطي فيتراوح مابين ٦٣ - ٧٠ شهر في حالة المرض المحدود LD و٣٩ أسبوع في المرض المنتشر ED .

الكاربوبلاتين له فعالية مشابهة للسيسبلاتين ولكن بأقل سمية ويمكن إستخدامه مشاركة مع الايتوبوسيد (الكاربوبلاتين ١٠٠ مغ / م٢ يومياً لمدة ٣ أيام وVP16 ١٢٠ مغ / م٢ يومياً مع المشاركة الأخرى لمدة ٣ أيام) .

الإفوسفاميد Ifosfamide مع الايتوبوسيد IE حيث يعطى الافوسفاميد بجرعة ٥ غ / م٢ مع الميزنا Mesna و VP16 ١٢٠ مغ / م٢ يوم ١ و ٢ وريدي ثم ٢٤٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم الثالث يكرر كل ٦ أسابيع .

المعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية في المرض المحدود L . D :

إن التقدم الكبير في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا حصل في معالجة المرض المحدود ومن المعروف أن أكثر حالات النكس تحدث في الرئة ولذلك فإن مشاركة المعالجة الشعاعية مع المعالجة الكيميائية كثيراً ماتستخدم والتجارب السريرية الأولى استخدمت طريقة الـ Sandwich حيث تعطى المعالجة الكيميائية قبل وبعد المعالجة الشعاعية أما التجارب الحديثة فإنها تعاير فعالية استخدام المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية بشكل متلازم أو متعاقب ومعظم التجارب السريرية أثبتت على أن نتائج المشاركة مابين المعالجتين أفضل من إعطاء المعالجة الكيميائية لوحدها ولكن لم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة الوسطى .

الجديد في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا :

لم يحدث تطور أساسي أو كبير في معالجة سرطان الرئة صغير الخلايا منذ ادخال المشاركة الدوائية في السبعينات ولكن هناك مسائل يجب أن تلاقي الحل المناسب مثل المقاومة الدوائية ـ النمو السريع للورم وانتشاره المبكر وهذا أدى إلى بعض الأساليب

الحديثة التي تحاول التغلب على هذه المشاكل منها المشـاركة مـابين المعالجـة الكيميائيـة والشعاعية حيث تبدأ المعاجة بتصغير حجم الورم والنقائل بالمعالجة الكيميائية ثـم تتبـع بالمعالجة الشعاعية وكذلـك هنـاك بعـض الأسـاليب العلاجيـة الـتي تسـتخدم الأضـداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies الموجهة ضد الخلية الورمية أو إستـخدام عوامـل النمو الدموية للتغلب على تثبيط نقي العظم الناجم عن المعالجة الكيميائية .

إن عملية التخثر بمافيها تشكل الفيبرين قد تكون إحدى آليـات حـدوث النقـائل ولذلك كانت هناك عدة تجارب تستخدم مضادات التخثر كالوارفـارين Warfarin مـع المعالجة الكيميائية وبعض هذه التجارب أثبتت أنها تزيد من معدل الحيـاة وأخـيراً فإنـه يمكن إستخدام بعض المحسسات Sinsitizers مثل الفيرباميل الذي يعقد عليه الآمال بـأن يحقق النتائج المفضلة في التسعينات من هذا القرن .

٢ ـ المعالجة الكيمائيية لسرطان الرئة غير صغير الخلايا :

إن دور المعالجة الكيميائية في سرطان الرئة غير صغير الخلايا ضعيف بالمقارنة مـع تأثير هذه المعالجة على سرطان الرئة صغير الخلايـا ويمكـن أن تقـول أنهـا تستخدم في حالة الأورام الموضعية كمعالجـة متممـة للجراحـة أو المعالجـة الشـعاعية أمـا في معالجـة الحالات المنتشرة فإنها أقل نجاحاً ويمكن أن نقول إنه ليس هناك نظام علاجي قياسي .

التصنيف Staging ؛ T الورم البدئي

T1 : الورم بقطر أقل من ٣سم محاط بالرئة أو بالوريقة الحشوية للجنب ولايوجـد أي دليل بالتنظير على إصابة القصبة الفصية أو الرئيسية .

T2 : الورم بقطر أكبر من ٣سم يغزو الوريقة الحشوية للجنـب أو يسـبب انخمـاص أو ذات رئة انسدادية ولكن لاتشمل كل الرئة والورم ٢سم أو أبعد من المهماز Carina .

T3 : الورم بأي حجم ولكن يجتاح جدار الصدر ـ الحجاب الحاجز ـ التـامور ويـترافق بانخماص كامل الرئة أوالورم أقل من ٢سم من المهماز .

N ـ العقد الناحية Regional Lymph Nodes :

NO : لايوجد إصابة للعقد الناحية .

N1 : إصابة العقد حول القصبة في جهة الإصابة أو إصابة العقد في سرة الرئة في نفس جهة الإصابة .

N2 : إصابة العقد المنصفية في جهة الإصابة أو إصابة العقد تحت المهماز Subcarinal Nodcs .

N3 : إصابة العقد المنصفية في الجهة المقابلة أو إصابة العقد في سرة الرئة في الجهة المقابلة أو إصابة عقد فوق الترقوة .

Stage I	$T_1N_0M_0$
	$T_2N_0M_0$
Stage II	$T_1N_1M_0$
	$T_2N_1M_0$
Stage IIIA	$T_1N_2M_0$
	$T_2N_2M_0$
	$T_3N_{0-2}M_0$
Stage IIIB	$T_{any}N_3M_0$
	$T_4N_{any}M_0$
Stage IV	$T_{any}N_{any}M_1$

جدول رقم ٥ يبين التصنيف السريري لسرطان الرئة غير صغير الخلايا

المعالجة الكيميائية المتممة بعد العمل الجراحي Post operative adjuvent chemo therapy :

المرحلة السريرية الأولى st I والثانية st II والثالثة هي المراحل المرشحة للعمل الجراحي ولكن معدل الحياة الوسطي لمرضى المرحلة الثانية أقل من ٢ سنة وللمرحلة الثالثة أقل من سنة ولذلك تم إدخال المعالجة الكيميائية المتممة لهذين المرحلتين كمحاولة لتحسين معدل الحياة . عدة تجارب سريرية إستخدمت دواء وحيد كمعالجة متممة و لم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة وأكثر الأدوية إستخداماً في هذه

التجارب هي الخردل الآزوتي nitrogen mustard ـ السيكلوفوسفاميد ـ CCNU و Busulfan . الدراسات الحديثة إستخدمت المشاركة الدوائية CAP كمعالجة متممة للمرحلة $T_2N_1M_0$ والمرحلة الثالثة ، سيكلوفوسفاميد ٤٠٠ مغ / م٢ + أدريامايسين ٤٠ مغ / م٢ وريدي + سيسبلاتين ٤٠ مغ / م٢ تعطى شهرياً ولوحظ أن هناك زيادة في معدل الحياة الوسطي أما إستخدام المعالجة المتممة في المرحلة T_2 N_0 فلم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة في هذه الحالة .

المعالجة الشعاعية و المعالجة الكيميائية Radiotherapy and chemo therapy :

باعتبار أن المعالجة الشعاعية غير قادرة على قتل كل الخلايا الورمية فإن إضافة المعالجة الكيميائية لايمكن إعتبارها معالجة متممة حقيقية ولكن هناك عدة دراسات إستخدمت المعالجة الكيميائية بعد إعطاء المعالجة الشعاعية الجذرية (بقصد الشفاء) منها إستخدام دواء وحيد مثل (سيكلوفوسفاميد ـ Fu - 5 ـ فنبلاستين والخردل الآزوتي nitrogen mustard : و لم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة بالمقارنة مع المرضى المعالجين بالأشعة فقط وهناك عدة تجارب سريرية حديثة إستخدمت المشاركة الدوائية بعد إعطاء ٤٥ غري خلال ٣ أسابيع وهذه المشاركة هي CAMP سيكلوفوسفاميد ٣٠٠ مغ / م٢ + أدرياماسين ٢٠ مغ / م٢ + ميثوتركسات ١٥ مغ / م٢ جميع ماسبق يعطى في اليوم الأول والثامن + البروكاربازين ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى العاشر يكرر هذا النظام العلاجي كل ٤ أسابيع لـ ١٢ جرعة و لم يلاحظ أي تأثير واضح على معدل الحياة وفي دراسة اخرى تم إستخدام النظام العلاجي CAP مع المعالجة الشعاعية و لم يلاحظ أي تأثير على معدل الحياة الوسطي .

المعالجة المتممة الحديثة Neoadjuvent chemotherapy :

إن الإستجابة للمعالجة الكيميائية في سرطان الرئة غير صغير الخلايا NSCLC عندما يكون موضعاً في الصدر أكثر مما لو كان منتشراً لخارج الصدر نتيجة لهذه الملاحظة فإنه تم إستخدام المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي (المعالجة المتممة

الحديثة) ولقد أثبتت الدراسات على معـدل الإستجابة العـالي وعلـى إمكانيـة تحـول الورم غير القابل للإستئصال إلى ورم قابل للإستئصال الجراحي ولكن هناك عدة أسئلة يجب الإجابة عليها منها المعالجة الكيميائية المثالية والوقت المناسب للعمل الجراحي .

تم أيضاً إعطاء المعالجة الكيميائيـة قبـل المعالجـة الشـعاعية في الأورام المتقدمـة موضعيـاً Locally Advanced Tumors ولوحظ أن هناك زيادة في معدل الحياة في بعض الدراسـات عند إضافة المعالجة الكيميائية للمعالجة الشعاعية .

المعالجة الكيميائية للحالات المنتشرة chemo therapy for disseminated (NSCLC) :

إن قدرة المعالجة الكيميائية على تحسـين معـدل الحيـاة في أورام الرئـة غـير صغـير الخلايا المنتشرة لم يكن مؤكداً حتى الآن ولذلك يجـب أن يتـم اختيـار المرضـى الذيـن يتوقع أن يستجيبوا للمعالجة الكيميائية وهناك العديـد مـن عوامـل الإنـذار الـتي يمكـن بموجبها اختيار المرضى منها الحالة العامة الحسنة ـ الإناث وحالات نقـص الـوزن أقـل من ٥٪ كلها يمكن أن تترافق بنتائج معالجة أفضل أما وجود النقائل البعيدة التي تصيب العظم والكبد والنسيج تحت الجلد وكذلك ارتفاع الـ L . D . H كلهـا تـترافق بسـوء الإنذار وبنتائج غير مفضلة للمعالجة الكيميائية .

ـ المعالجة الكيميائية بدواء وحيد Single - agent chemotherapy

لايوجد دواء حتى الآن يمكن أن يعطي معدل إستجابة كلي أكـثر مـن ٣٠٪ في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا NSCLC والإستجابة عادة مـاتكون لفـترة قصـيرة والإسـتجابة التامة نادرة وينخفض معدل الإستجابة عند المرضى المعالجين كيميائياً في السابق .

من أكثر الأدوية فعالية عند إستخدامه كدواء وحيد هو الافوسـفاميد Ifosfamide الذي يترافق بمعدل إستجابة ٢١٪ ويعطى بجرعة ١,٢ ـ ٢ غ / م٢ وريدي لمدة٥ أيام وهي أكثر تحملاً من إعطائـه بجرعـة واحـدة ٥ غ / م٢ ولكـن التأثـير واحـد في كـلا الحالتين ومـن الأدويـة الحديثـة الـ trimetrexate الـذي يـترافق بمعـدل إسـتجابتو ١٧٪ ويعطى بجرعة ٨ مغ / م٢ يومياً لمدة ٥ أيام ومن الأدوية الأخرى الدواء EDAM - 10

الذي يترافق بمعدل إستجابة ٣٢٪ ويعطى بجرعة ٨٠ مغ / م٢ اسبوعياً ، الدواء الحديث من المجموعة الـ Vinka aslaloids : المسمى Navelbine أثبتت فعالية في معالجة أورام الرئة وبمعدل إستجابة ٣٣٪ واستمرت الإستجابة لفترة وسطية هي ٣٤ أسبوع والجرعة هي ٣٠ مغ / م٢ اسبوعياً حقناً وريدياً .

المشاركة الدوائية combination chemotherapy :

إن الإستجابة في المشاركة الدوائية أعلىمن الإستجابة عند إستخدام دواء وحيد ولكن المشاركة الدوائية ليس من الضروري أن تؤدي لزيادة معدل الحياة مقارنة مع الدواء الوحيد .

أكثر المشاركات الدوائية تحوي على السيسبلاتين والجدول رقم ٦ يبين المشاركات الحاوية على السيسبلاتين .

فيمكن مشاركته مع الفنبلاستين أو مع الايتوبوسيد أو الإفوسفاميد كما يمكن مشاركته مع عدة أدوية مثل ميتومايسين والفنبلاستين أو الفلورويوراسيل مع الأدريامايسين وكلها تترافق بمعدل إستجابة يتراوح مابين ٢٠ و ٣٠٪ ومعدل الحياة الوسطي ٢٢ أسبوع وليس من الواضح أن إعطاء جرعة عالية من السيسبلاتين

Vinblastine and cisplatin			
Vinbladtine	8 mg/m^2 I . v .	Day 1,14,28,	then every 3 weeks
Cisplatin	120 mg/m^2 I . v.	Day 1,28,	then every 6 weeks
VP - 16 and cisplatin			
VP - 16	120 mg/m^2 I . v .	Day 4,6,8	Repeat all every 3 weeks
Cisplatin	60 mg/m^2 I . v .	Day 1	
Ifosfamideand cisplatin			
Ifolfamide	2 mg/m^2 I . v .	Day 1 - 5	Repeat all every 3 weeks
Cisplatin	75 mg/m^2 I . v .	Day 1	
MVP			
Mitomycin C	10 mg/m^2 I . v .	Day 1	Repeat all every 3 weeks
Vinblastine	6 mg/m^2 I . v .	Day 1	
Cisplatin	40 mg/m^2 I . v .	Day 1	
CAP			
Cyclophosphamide	400 mg/m^2 I . v .	Day 1	Repeat all every 3 weeks
Doxorubicin	40 mg/m^2 I . v .	Day 1	
Cisplatin	40 mg/m^2 I . v .	Day 1	

جدول رقم ٦ يبين الأنظمة العلاجية الحاوية على السيسبلاتين لمعالجة سرطان الرئة غير صغير الخلايا

١٢٠ مغ / م٢ أكثر تأثيراً من إعطائه بالجرعة النظامية ٦٠ مغ / م٢ ومن المشـاركات غـير الحاويـة علـى السيسـبلاتين مثـل CAMP أو المشـاركة مـابين الفلوروويوراسـيل والفنكرستين مع الميتومايسين FOMI فإن لها نفس التأثير للمشـاركات الحاويـة علـى السيسبلاتين وباختصار يمكن القول إنه لايوجـد الآن مشـاركة دوائيـة لهاتأثير واضـح ملى معدل الحياة وهذا يتطلب البحث عن أدوية جديدة ومشـاركات جديدة ونعـود ونؤكد على ضرورة انتقاء المرضى الذيـن يتوقـع أن يستجيبوا للمعالجـة وفقـاً لعوامـل الإنذار المذكورة سابقاً .

المعالجة الكيميائية لسرطان الثدي

Cemotherapy of Breast Cancer

لقد بات من المتفق عليه أن سرطان الثدي هو مرض جهازي Systemic disease عند وضع التشخيص كما أنه بات من المؤكد أن إصابة العقد اللمفاوية الإبطية وعدد هذه العقد المصابة من أهم العوامل التي تحدد الإنذار وإعتماداً على ذلك تم إدخال المعالجة الجهازية المتممة Adjuvent chemotherapy : والتي ساهمت في تحسين معدل الحياة والإقلال من معدل النكس .

المستقبلات الهرمونية Hormonal recrptors :

في بداية السبعينات من هذا القرن تم وصف المستقبلات الهرمونية وعلاقتها بالإستجابة للمعالجة الهرمونية وبالإنذار فلقد لوحظ أنه عندماتكون المستقبلات الإستروجينية إيجابية ER> 10 Fmol / mg protein فإن معدل الإستجابة للمعالجة الهرمونية يرتفع من ٢٥٪ في الحالات غير المنتقاة إلى ٥٥٪ كما أن معدل الإستجابة يتناسب طرداً مع كمية مستقبلات الإستروجين . إن وجود المستقبلات البروجيسترونية PR ومستقبلات الإستروجين في خلايا سرطان الثدي يعتبر من عوامل الإنذار الهامة كما يعتبر مشعرا هاماً للإستجابة للمعالجة الهرمونية (عند كون مستقبلات البروجيسترون إيجابية ومستقبلات الإستروجين إيجابية أيضاً فإن معدل الإستجابة للمعالجة الهرمونية يرتفع إلى ٧٨٪ لذلك فإن إيجابية المستقبلات تترافق بمعدل حياة أطول وبمعدل نكس أقل .

المعالجة الهرمونية Endocrine therapy :

الإستروجين هو الهرمون الأساسي الذي يحث على نمو الخلية الورمية لسرطان الثدي المعتمدة على الهرمون وإن معظم العلاجات الهرمونية توجه نحو تثبيط أو إلغاء أو التداخل مع نشاط الإستروجين .

المبيضين هما المصدر الأساسي للإستروجين ولكن يمكن أن ينتج من قشر الكظر ومن النسج الشحمية وحتى من الخلية الورمية لسرطان الثدي .

البرولاكتين هو الهرمون اهام الثاني الذي يلعب دوراً في نمو ووظيفة الثدي حيث يؤدي بالتعاضد مع هرمون النمو إلى تحريض نمو الأقنية اللبنية ولقد تم إكتشاف مستقبلات خاصة للبرولاكتين في الخلية الورمية لسرطان الثدي مع أن دور هذا الهرمون في إحداث سرطان الثدي لايزال غير واضح .

البروجيسترون ليس له أي تأثير على الثدي الطبيعي مالم يكن هناك تنبيه متلازم للاستروجين في هذه الحالة يمكن أن يتداخل البروجيسترون مع البرولاكتين ويحرض نمو الفصيصات .

المعالجة الهرمونية قد تكون بالضهي الجراحي أو الشعاعي واستئصال الكظر واستئصال النخامة كل هذه الوسائل استعيض عنها بالمركبات الهرمونية (الاستروجين - الاندروجين - البروجيسترون) .

- التاموكسيفين Tamoxifen :

وهوالدواء الهرموني الأول في معالجة المريضات بعد سن اليأس وخاصة في حال كون المستقبلات الهرمونية إيجابية ، يقوم التاموكسيفين بالارتباط مع المستقبلات الإستروجينية ويشكل مركب يثبط تركيب الإستروجين كماأن التاموكسيفين يترافق بآثار جانبية قليلة بالمقارنة مع الدواء القديم (دي ايثيل ستيلبيستيرول DES) . التاموكسيفين مضاد استروجيني غير ستروئيدي يشبه تركيبه الـ DES ولكن له تأثيراً استروجيني ضعيف وهذا مايفسر لماذا لايؤدي إلى ترقق العظام Osteoporosis ، التاموكسيفين موقف لنمو الخلايا أكثر من كونه قاتل للخلايا كما أنه يؤدي لتثبيط دورة حياة الخلية ويؤدي لتراكم الخلايا في المرحلة G_0 ، G_1 .

الآثار الجانبية للدواء قليلة كالصداع والتوهج الحار Hot flashes كماسجلت بعض الحالات من انخفاض مستوى anti thrombin III ولكن هناك بعض الدراسات التي تشير

إلى إمكانية حدوث سرطان باطن الرحم عند النساء المعالجات لفترة طويلة بهذا الدواء.

- التاموكسيفين للنساء في سن النشاط التناسلي .

إن معدل الإستجابة للضهي الجراحي عند النساء في سن النشاط التناسلي هو نفس معدل الإستجابة للمعالجة بالتاموكسفين كما أن الإستجابة السابقة للتاموكسيفين يمكن أن نعتبرها مشعراً جيداً للإستجابة للضهي الجراحي وهذا يعني أن التاموكسيفين يجب أن يستخدم كمعالجة بدئية ويجري الضهي الجراحي فقط عند المستجيبات للمعالجة بالتاموكسيفين إلا أن ذلك لم يتم إثباته حتى الآن بواسطة الأبحاث المختلفة ولذلك فإن التاموكسيفين يعتبر الدواء الأول عند النساء في سن النشاط التناسلي وفي سن اليأس إذا كانت المستقبلات الهرمونية إيجابية .

الجرعة : ١٠ مغ مرتين يومياً عند النساء في سن اليأس وعند النساء في سن النشاط التناسلي ولكن بعض الدراسات جربت إعطاء جرعات أعلى من ذلك عند النساء في سن النشاط التناسلي تصل حتى ١٢٠ مغ مرتين يومياً وهي أكثر فعالية في إيقاف الطمث ولكن ليست أكثر تأثيراً على نمو الورم .

البروجيستينات Progestines :

وتعتبر الخط الثاني للمعالجة الهرمونية وعند حصول النكس بعد الإستجابة للمعالجة بالتاموكسيفين ومعدل الإستجابة يتراوح مابين ١٤ و ٢٢٪ أما إذا كانت المعالجة البدئية بالبروجيستينات ثم أعطي بعد ذلك التاموكسيفين فإن معدل الإستجابة يتراوح مابين ٢٣,٥٪ الآثار الجانبية قليلة ولكنها أكثر من تلك المشاهدة في التاموكسيفين من هذه الآثار زيادة الوزن .

المركبات المستخدمة سريرياً .

١ - ميجيسترول Megestrol (Megace [R]) جرعته ١٦٠ مغ يومياً .

٢ - ميدروكسي بروجيسترون Medroxy Progesterone (Depoprovera [R]) ٥٠٠ مغ

ثلاث مرات أسبوعياً .

- **أمينوغلوتيثيميد Amino glutcthemide (AG) :**

وهو دواء يثبط تحـول الأندروستينديون Androstenidione إلى الاسـترون Estrone وبالتالي تثبيط إنتاج الاستروجين مـن الكظـر والنسـج الشـحمية ومـن خلايـا سـرطان الثـدي ولذلـك فإنـه يمكـن أن يعيـض عـن استئصال الكظريـن والنخامـة في معالجـة السرطان المتقدم .

يمكن أن يؤدي إلى تخفيف الألم عند المصابات بالنقائل العظمية إلا أنه نظـراً لأن آثـاره الجانبية أشد من تلك التي ترافق التاموكسيفين والبروجيسترون فإن إستخدامه أقل مـن تلك الأدوية في المعالجة الهرمونية .

الآثار الجانبية الحادة تحدث بعد ٦ أسابيع وتشمل التعب Lethergy - الطفح الدوائـي – انخفاض التوتر الشـرياني الانتصـابي Orthostatic hypotension الـدوار – الرنـح Ataxia والحمى ثم بعد ذلـك تميـل هـذه الآثـار للتنـاقص . يمكـن أن يحـدث انخفـاض البيـض والصفيحات وحتى نقـص الخلايـا الشـامل Pancytopnea يمكـن أن يحـدث في ٤٪ مـن الحالات .

الجرعة النظامية : هي ١٠٠٠ مغ يومياً (٢٥٠ مع كل ٦ ساعات) .

ويعطى الهيدروكورتيزون ٢٠ - ٣٠ مغ عن طريق الفم يومياً صباحاً .

بعض الدراسات تشير إلى أن الجرعة المنخفضة ٥٠٠ مغ يومياً يمكن أن يكون لها نفس تأثير الجرعة السابقة.

- **الاستروجينات Estrogens :**

قبل إكتشاف التاموكسيفين كان الدواء الاستروجيني Di Ethylstilbesterol (DES) هو الدواء الأول للنساء بعد سن اليأس وعند كون السرطان متقـدم وآليـة تأثـيره غـير معروفة جرعة DES هي ٥ مغ ثلاث مرات يومياً .

الغثيان شائع الحدوث وخاصة بشكل مبكر ويمكن تجنبه بزيـادة الجرعـة تدريجيـاً كـأن تبدأ الجرعة بـ ٥ مغ يومياً لمدة ٥ - ٧ أيام ثم ٥ مغ مرتين يومياً لمـدة ٥ – ٧ أيـام ثـم

تعطى الجرعة النظامية بعد ذلك ومن الآثار الأخرى زيادة تصبغ الحلمة والهالة والابط - احتباس السوائل كما يمكن أن تحدث النزوف النسائية عند النساء بعد سن اليأس في ٤٠٪ من الحالات ويتوقف بإيقاف المعالجة عادة .

عند المريضات المستجيبات على الاستروجين في البداية ثم حدث بعد ذلك بوقت متأخر زيادة نمو الورم فإنه يمكن أن يؤدي إيقاف المعالجة إلى الإستجابة بمعدل ٣٢٪ حيث يتراجع الورم وهذا مايدعى Estrogen rebound regression ويمكن أن تستمر الإستجابة لفترة قد تصل حتى ٨ اشهر .

- الاندروجينات androgenes :

وهي من أقدم الأدوية الهرمونية إستخداماً في المعالجة الهرمونية وهي تعطي تأثيرها المضاد للاستروجين بتداخلها مع المستقبلات الثلاثية الاستروجينية والبروجيسترونية والاندروجينية وآثارها الجانبية مزعجة منها الشعرانية وضمور البظر والصفات الذكرية الثانوية ولذلك فهي قليلة الإستخدام . أشهر المركبات هو Fluoxy mesterone ويعطى بجرعة ٢٠ - ٣٠ مغ يومياً .

- المركبات المشابهة للهرمون المحرر للهرمون الملوتن LHRH agonists :

لقد لوحظ أن إعطاء المركبات الشبيهة بـ Luteinizing Hormone - Relazing LHRH Hromone يؤدي إلى :

- نقص افراز الهرمونات FSH و LH
- نقص افراز البرولاكتين .
- انخفاض مستوى الهرمونات الجنسية في البلازما .
- نقص عمل الهرمونات الجنسية على الأعضاء المتأثرة بها .

كما لوحظ أنه يؤدي لنقص حجم سرطان الثدي في الفئران .

ويتم حديثاً دراسة المركبات الشبيهة بالـ LHRH عند الإنسان من هذه المركبات Leuprolide - Goserelin و buserelin وكلها ترافقت مع إستجابة بمعدل ٤٥٪ .

أكثر الآثار الجانبية هي انقطاع الطمث ـ الصداع واضطرابات النوم .

المعالجة الكيميائية لسرطان الثدي :

في عام ١٩٦٩ أشار العالم ريتشارد كوبر Richard Cooper بتقريره أنه حصل على معدل إستجابة يصل حتى ٨٨٪ بالمشاركة الدوائية CMFVP : (سيكلوفوسفاميد ميثوتركسات + فلورويوراسيل + فنكرستين + بريدنيزون) عند المصابات بسرطان الثدي غير المتسجيب على المعالجة الهرمونية . ثم توالت بعد ذلك الدراسات السريرية التي تقيم المشاركات الدوائية المختلفة مما أدى إلى تبني المشاركة الكيميائية كمعالجة أساسية للسرطان المتقدم المترافق مع النقائل البعيدة .

المعالجة بدواء وحيد لسرطان الثدي :

يستجيب سرطان الثدي لكل المجموعات الدوائية المضادة للسرطان : العوامل المقلونة ـــ مضادات الاستقلاب ـــ مثبطات الانقسام mitotic inhibitors والصادات المضادة للأورام anti tumor anti biotics وعلى الرغم من العدد الكبير للأدوية الفعالة ضد سرطان الثدي عند إستخدامها بمفردها إلا أنها جميعاً تستخدم في المشاركات المختلفة . ويمكن أن نستعرض بعض الأدوية بشيء من التفصيل :

١ ـ الانثراسيكلين anthracyclin :

ا ـ الأدريامايسين Adramycin ـ Doxorubicin :

ولايزال أكثر الأدوية فعالية في معالجة سرطان الثدي ولكنه يترافق بمجموعة من الآثار الجانبية مثل السمية على العضلة القلبية وتساقط الشعر وهذا ماشجع الباحثين على إيجاد مركبات شبيهة أقل سمية وخاصة على العضلة القلبية .

الجرعة الدوائية ٥٠ ـ ٧٥ مغ / م٢ حقناً وريدياً كل ٣ أسابيع ويزداد معدل حدوث اعتلال العضلة القلبية Cardionyopathy بشكل كبير إذا ازدادت الجرعة التراكمية عن ٥٥٠ مغ /م٢ وهناك ثلاث وسائل للتغلب أو للاقلال من سمية الدواء على العضلة القلبية وهي :

١ ـ إعطاء الدواء اسبوعياً لوحظ من خلال الدراسات أن إعطاء الدواء بجرعة أسبوعية ٢٠ مغ / م٢ وريدياً يترافق بسمية اقل على العضلة القلبية مـن إعطـاء الـدواء بجرعتـه النظامية كل ٣ أسابيع .

٢ ـ إعطاء الدواء بتريب وريدي مستمر .

لوحظ في سرطان الثدي المتقدم أن إعطاء الأدرياميسين بتريب وريـدي مستمر يترافق بانخفاض السمية على العضلة القلبية (دراسة في مركز M . D Anderson) كمـا لوحظ أنه لايوجد اختلاف مابين معدل الإستجابة في الحقـن الوريـدي دفعـة واحـدة والتريب الوريدي المستمر .

٣ ـ دواء الـ Bispcrazincdionc لوحظ أن له تأثير واقي ضـد سميـة الأدرياميسـين علـى العضلة القلبية .

ب ـ الايبيربيسين Epirubicin :

ويشابه الأدرياميسين وله نفس التأثير ولكن أقل سمية على العضلة القلبية كما أن تصفية الكبد أقل من الأدرياميسين أي أنه يمكن إستخدامه في النقائل الكبدية المتقدمة.

جـ ـ ايداربيسين idarubicin :

وهو أقل سمية على العضلة القلبية من الأدرياميسين والـ Epirubicin :ولـه ميزة أخرى أنه يمكن أن يعطى عن طريق الفـم وهـو دواء فعـال في معالجـة سـرطان الثـدي ولكن لايزال غير معروف هل له تأثير معادل لتأثير الأدرياميسـين في معالجـة سـرطان الثدي .

٢ ـ ميتوكسانترون Mitoxantron :

وهودواء فعال في معالجة سرطان الثدي وكذلك ابيضاض الـدم واللمفومـات السـمية على العضلة القلبية غير شائعة وتحدث بنسبة ٣٪ عندما تكون الجرعة التراكمية للدواء ١٧٥ ـ ٢٥٠ مغ / م٢ ومعدل الإستجابة في سرطان الثدي أقل بـ ١٠٪ من معـدل الإستجابة للأدرياميسين الجرعة الأولى ١٠ ـ ١٤ مغ / م٢ وريدي كل ٣ أسابيع .

٣ ـ الفلوروريوراسيل 5 - Flourouracil :

وهو موجود في معظم المشاركات الدوائية المستخدمة في معالجة الثدي المتقدم .

ـ الفلوروريوراسيل مع اللوكوفورين 5 - Fu + Leucovorin :

ملاحظة أن اللوكوفورين يقوي تأثير الفلوروريوراسيل السام للخلايا أعاد الانتباه لهذا الدواء وهناك عدة دراسات حديثة تقيم نتائج إعطاء الفلوروريوراسيل 5 - flourouracil عند المصابات بسرطان الثدي والمعالجات سابقاً ففي دراسة للعالم Swain التي تم فيها إعطاء ٥٠٠ مغ / م٢ من اللوكوفورين مع الفلوروريوراسيل ٣٧٥ مغ / م٢ وريدي يومياً ولمدة ٥ أيام لاحظ أن معدل الإستجابة يصل حتى ٢٤٪ وفي دراسة أخرى للعالم Jabbonry تم فيها إعطاء اللوكوفورين بمعدل ٢٠٠ مغ / م٢ بتتريب وريدي لمدة ٣٠ دقيقة مع الفلوروريوراسيل بجرعة ٢٠٠ مغ / م٢ يومياً بتتريب وريدي مستمر لمدة ٥ إلى ١٢ يوم ولاحظ معدل إستجابة يصل حتى ٦٠٪ عند المصابات والمعالجات سابقاً وهذه الدراسة توعد بالأمل ولكنها تحتاج للإثبات بدراسات سريرية .

المعالجة الكيميائية بالمشاركة الدوائية Combnation Chemotherapy :

هناك عدة عوامل يمكن أن تترافق بإستجابة جيدة للمعالجة الكيميائية مثل الحالة العامة الحسنة ـ عدد محدود من التوضعات الورمية ـ الإستجابة السابقة للمعالجة الهرمونية ـ النقائل للنسج الرخوة وبالمقابل هناك عوامل تترافق بإستجابة متخفضة للمعالجة الكيميائية منها ـ النقائل العظمية أوالكبدية ـ المعالجة الكيميائية السابقة أو المعالجة الشعاعية السابقة ـ إنخفاض عدد اللمفاويات في الدم .

مشاركات الخط الأول للمعالجة الكيميائية First line chemotherapy :

الأنظمة العلاجية كخط أول في معالجة سرطان الثدي المتقدم يمكن أن نقسمها إلى أنظمة كوبر Cooper = العلاجية والأنظمة أو المشاركات الحاوية على الأدريامايسين ولكل منها مؤيديها ومن الصعب تحديد أي منها يمكن إعتباره المعالجة القياسية .

أ ـ المشاركات الدوائية غير الحاوية على الأدريامايسين .

وفيما يلي نستعرض الجرعة وطريقة إعطاء هذه المشاركات :

١ - CMFVP :

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى اليوم الرابع عشر .

M ـ ميثوتركسات Methotrexate ٤٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

F ـ فلوروريوراسيل 5 - flourouracil ٥٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

V ـ فنكرستين Vincristine ١ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

P ـ بريدنيزون Prednisone ٤٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من الأول وحتى الرابع عشر.

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٢ - CM F :

C ـ سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى اليوم الرابع عشر .

M ـ ميثوتركسات Methotrexate ٤٠ مغ / م٢ عن طريق الوريد في اليوم الأول والثامن (عند كبار السن أكبر من ٦٥ سنة يعطى ٣٠ مغ / م٢) .

F ـ فلوروريوراسيل 5 - flourouracil ٦٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

عند كبار السن أكبر من ٦٥ سنة يعطى ٤٠٠ مغ / م٢ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٣ - CMF :

نفس السابق ماعدا السيكلوفوسفاميد يعطى وريدي وبجرعة ٤٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

٤ - CMFP :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم في اليوم الأول وحتى الرابع عشر .

M - ميثوتركسات Methotrexatc ٤٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

(٣٠ مغ / م٢ ≤ ٦٥ سنة)

F - فلوروريوراسيل 5 - Fu : ٦٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

(٤٠٠ مغ / م٢ ≤ ٦٥ سنة)

P - بريدنيزون Prednisone ٤٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى ١٤ .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

٥ - CFP :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphmide ١٥٠ مغ / م٢ وريدي يومياً لمدة ٥ أيام .

F - فلوروريوراسيل 5 - Fu ٣٠٠ مغ / م٢ وريدي يومياً لمدة ٥ أيام .

P - بريدنيزون Prednisone ٣٠ مع يومياً لمدة ١٤ يوم ثم ٢٠ مغ / م٢ يومياً لمدة ٧أيام ثم ١٠ مغ / يومياً .

يكرر كل ٥ أسابيع .

ب - المشاركات الحاوية على الأدرياميسين :

وفيما يلي نستعرض الجرعة وطريقة إعطاء هذه المشاركات :

١ - AC (جامعة الاريزونا) (Arizona university) :

A - أدرياميسين Adriamycin ٤٠ مغ / م٢ في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٢٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الثالث وحتى السادس .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ - National Surgical Adjuvent Breast Project (NSABP) AC :

A - أدريامايسين Adriamycin ٤٠ مغ / م٢ في اليوم الأول .

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ٦٠٠ مغ / م٢ في اليوم الأول وريدي .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٣ - CAF (Cancer and Leukemia Group B) :

C - سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ١٠٠ مغ / م٢ عن طريق الفم من اليوم الأول حتى الرابع عشر .

A - أدريامايسين Adriamycin ٢٥ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

F - فلورويوراسيل 5 - Fu ٥٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

تكرر كل ٢٨ يوماً .

٤ - CAF (South eastern cancer study Group) :

C - سيكلوفوسفاميد ٥٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

A - أدريامايسين ٥٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

F - فلورويوراسيل 5 - Fu ٥٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

يكرر كل ٣ أسابيع .

٥ - CAF (M . D Anderson cancer centre) :

F - فلورويوراسيل 5 - Fu ٥٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

A _ أدريامايسين ٥٠ مغ / م٢ بتريب وريدي مستمر لمدة ٤٨ ساعة إلى ٩٦ ساعة.

C - سيكلوفوسفاميد ٥٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول .

يكرر كل ٢٨ يوماً .

لقد برهنت التجارب السريرية المختلفة على أن المشاركة CAF هي المفضلة على CMF ولكن لايوجد أي دليل أو تفاصيل على أنها يجب أن تكون هي المعالجة القياسية .

المشاركات الحاوية على المركبات الشبيهة بالأدريامايسين :

١ ـ المشاركة CEF (سيكلوفوسفاميد + Epirubicin) ٥٠ مغ / م٢ وريدي + فلورويوراسيل) لها نفس التأثير من حيث معدل الإستجابة ومدة إستمرارها أي أن نتائجها مطابقة لنتائج المشاركة CAF .

٢ ـ الايدرابيسين Idarubicin :

يمكن إعطاء الايداربيسين بجرعة ١٥ مغ / م٢ عن طريق الفم في الأيام ١ ـ ٢ و ٣ بدلاً عن الأدريامايسين في المشاركة CAF والنتائج هي نفسها ولكن الآثار الجانبية أقل.

المشاركات الحاوية على الميتوكسانترون Metoxantrone combination :

يمكن إعطاء المشاركة CNF (N: Novantrone) وهي عبارة عن :

C ـ السيكلوفوسفاميد ٥٠٠ مغ / م٢ في اليوم الأول والثامن .

N ـ نوفانترون Mitoxantrone ١٠ مغ / م٢ وريدي .

F ـ فلورويوراسيل 5- Fu ٥٠٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم الأول والثامن .

وقد تكون هذه المشاركة أقل تأثيراً من الـ CAF ولكنها أقل سمية .

المشاركات الحاوية على اليسبلاتين Cisplatin combination :

لقد تمت دراسة السيسبلاتين والمشاركات الحاوية عليه في معالجة سرطان الثدي المنتشر وقد أظهر فعالية جيدة في المعالجة ومن هذه المشاركات نذكر CAP (سيكلوفوسفاميد + أدريامايسين + سيسبلاتين) والمشاركة مابين السيسبلاتين وايتوبوسيد (VP16) والمشاركة MVAC (ميثوتركسات + فنبلاستين + أدريامايسين + سيسبلاتين) ولكن هذه المشاركة ليست أكثر فعالية من المشاركة CAF أوالمشاركة CMF .

أنظمة الخط الثاني العلاجية Second line chemotherapy :

١ ـ المشاركة VATH :

V ـ فنبلاستين Vinblastine ٤,٥ مغ / م٢ في اليوم الأول .

A ـ أدريامايسين Adriamycin ٤٥ مغ / م٢ في اليوم الأول .

T ـ ثيوتيبا Thiotepa ١٢ مغ / م٢ في اليوم الأول .

H ـ هالوتيستين Holotestin ١٠ مغ ثلاث مرات يومياً عن طريق الفم بشكل مستمر .

يكرر كل ٢١ يوماً .

٢ ـ المشاركة DVM :

D ـ دوكسوربيسين Doxorubicin (أدريامايسين) ٥٠ مغ / م٢ حقن وريدي في اليوم (١) و (٢٨) .

V ـ فنكرستين Vincristine ١ مغ / م٢ في الأيام (١) و (٢٨) .

M ـ ميتومايسين Mitomycin ١٠ مغ / م٢ في اليوم (١) .

يكرر كل ٨ أسابيع .

٣ ـ المشاركة VAM :

V ـ فنبلاستين Vinblastine ٦ مغ / م٢ في اليوم (١) و (٢٨) .

A ـ أدريامايسين Adriamycin ٣٠ مغ / م٢ في اليوم (١) و (٢٨) .

M ـ ميتومايسين Mitomycin c ١٠ مغ / م٢ في اليوم (١) .

يكرر كل ٨ أسابيع .

٤ ـ المشاركة مابين الفنبلاستين والميتومايسين Vinblastine + Mitomycine :

ـ أول شوطين : Frist two cycles :

ميتومايسن Mitomycin c ١٠ مغ / م٢ حقناً وريدي في اليوم (١) و (٢٨) .

فنبلاستين Vinblastine ٥ مغ / م٢ وريدي في الأيام (١) و (١٤) و (٢٨) و (٤٢) .

الأشواط الباقية :

ميتومايسين Mitomycin ١٠ مغ / م٢ وريدي في اليوم (١) .

فنبلاستين vinblastine ٥ مغ / م٢ وريدي في اليوم (١) و (٢١) .

تكرر كل ٦ إلى ٨ أسابيع .

المعالجة الكيميائية لسرطانات الجهاز الهضمي
Chemotherapy of Gastrointestinal cancers

١ ـ سرطان المري Esophageal Cancer :

ا ـ المعالجة الجهازية Systemic therapy :

على الرغم من أن معدل الحدوث incidence : لسرطان المري ضئيل جداً ١٠,٩٠٠ كل سنة إلا أن هناك ٩٨٠٠ حالة وفاة سنوياً بسبب هذا السرطان أي معدل الوفيات ٩٠٪ ومعدل الحياة الكلي لجميع المرضى لايتجاوز الـ ٥٪ .

المعالجة الأساسية بالجراحة أو بالمعالجة الشعاعية وعادة ماتكون فاشلة بسبب انتشار الورم موضعياً أو بسبب وجود النقائل البعيدة Distant Metastases أما المعالجة الكيميائية فكانت تستخدم في السابق فقط بعد فشل المعالجة الموضعية وعادة مايصعب تقييم نتائج هذه المعالجة لسبب سوء حالة المريض العامة الناجمة عن نقص التغذية وعموماً هناك ١٥ دواء تترافق بمعدل إستجابة يصل حتى الـ ١٥٪ وهذه الأدوية هي الفلوروريوراسيل 5 - Fu ـ السيسبلاتين cisplatine ـ بليومايسين Bleomycin ـــ الفنديزين Vindesine ـ والميتومايسين Mitomycine .

عند إستخدام هذه الأدوية بالمعالجة بدواء وحيد فإن عدد قليل جداً من الحالات يستجيب بشكل كامل C . R وتأثيرها بسيط على معدل الحياة ولذلك فإن المشاركة الدوائية هي المعالجة القياسية ومعظم هذه المشاركات تحوي على السيسبلاتين وحتى الآن لايوجد دراسات سريرية تقارن مابين المشاركات المختلفة أو مابين المشاركة والدواء الوحيد إلا أن معدل الإستجابة للمشاركة الدوائية يتراوح مابين ٤٠ و ٦٠٪ أما في الحالات المتقدمة فإن معدل الإستجابة يتراوح مابين ٢٠ ـ ٣٠٪ .

ب ـ المشاركة مابين الأساليب العلاجية Multimodality therapy :

إن إعطاء المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي Neo adjuvent chemotherapy : لها عدة

محاسن منها :

- قد تكون أكثر فعالية مما لوإستخدمت بعد العمل الجراحي .

- قد تقلل من إحتمال حدوث المقاومة العفوية Spontaneous drug Resistance للدواء .

- تقلل من حجم الورم البدئي وبالتالي تزيد من إمكانية الإستئصال الجراحي للورم .

- تسمح هذه الطريقة بتقييم نتائج وتأثير المعالجة الكيميائية ويمكن أن نقول بشكل عام أن هناك ٣ طرق للمشاركة مابين المعالجات المختلفة المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي ثم المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية بعد ذلك أو المعالجة الكيميائية ثم بعد ذلك الإستئصال الجراحي أو المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية دون التداخل الجراحي ويمكن أيضاً إعطاء المعالجة الشعاعية قبل العمل الجراحي Preopevative Radiotherapy = ٥٥ غري ؟

٢ ـ سرطان المعدة Gastric Cancer :

ا ـ المعالجة الجهازية Systemic therapy :

هناك سبعة أدوية كيميائية تتمتع بتأثير جيد على سرطان المعدة وهي Fu - 5 ـ ميتومايسين ـ الأدريامايسين ـ السيسبلاتين ـ BCNU ـ الميثوتركسات والايتوبوسيد Etoposide (VP16) إلا أن فترة الإستجابة قصيرة وليس هناك أي تأثير على معدل الحياة والمشاركات الدوائية تترافق بمعدل إستجابة يتراواح مابين ٣٠ و ٤٥٪ مع معدل حياة مابين ٦ و ٩ أشهر .

الفلورويوراسيل 5 - Fu هذا الدواء المشترك في جميع المشاركات مثل FAM والمشاركة FAP والمشاكة FAME و FAB وجميع هذه المشاركات متقاربة بالتأثير أما المشاركة (EAP VP16 + أدريامايسين + سيسبلاتين) فيلاحظ أنها تترافق بمعدل إستجابة يتراوح مابين ١٠ و ١٥٪ وهي إستجابة مشابهة للمشاركة مابين الفلورويوراسيل و VP16 و Leucovorin : (ELF) ولكن الأخيرة أقل سمية .

ب ـ المعالجة المتممة Adjuvent chemotherapy :

حتى هذا الوقت لم يتم التأكد من أن هناك فائدة هذه المعالجة في أكبر دراسة سريرية تم فيها إستخدام الفلوروريوراسيل مع methl CCNU كمعالجة متممة تم الحصول على نتيجة واحدة ايجابية ونتيجتين سلبيتين كما فشلت باقي المشاركات على إعطاء نتائج إيجابية .

٣ ـ سرطان الكبد البدئي Hepatic Cancer :

بعض الأدوية أدت إلى إستجابة وبنسبة ضئيلة في السرطان غير المستأصل من هذه الأدوية الفلوروريوراسيل ـ النتروسويوريا nitrosourea والأدريامايسين وحتى الآن لايوجد دواء أو مشاركة يمكن إعتبارها المعالجة القياسية .

ـ المعالجة الكيميائية بالحقن داخل الشريان intra arterial therapy : هناك عدة دراسات سريرية جرت لتقييم إعطاء المعالجة الكيميائية عن طريق الشريان الكبدي Hepatic artery مع أو بدون ربط هذا الشريان وبعض هذه الدراسات أشارت إلى تحسن في معدل الإستجابة وفي معدل الحياة إلا أن ذلك يحتاج لدراسات أخرى .

ـ بعض الطرق الخاصة .

إن الطبيعة الموضعة لمعظم أورام الكبد دفع بعض الباحثين لايجاد طرق أخرى منها الأضداد الموسومة بالعناصر المشعة مثل I^{131} anti ferritin مع المشاركة بالمعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية الخارجية external Radiotherapy وهذه الطرق لاتزال قيد الدراسة .

٤ ـ سرطان البنكرياس pancreatic Cancer :

نظراً لصعوبة التشخيص المبكر فإن معظم الحالات تراجع بسرطان متقدم موضعياً أو بسرطان منتقل للبعد وبالتالي فإن الجراحة غير قادرة على الشفاء وكذلك المعالجة الشعاعية كما أن معدل الإصابة بهذا السرطان يزداد وكل ذلك يدفع الباحثين لايجاد دواء أو مشاركة فعالة ولسوء الحظ فإن معظم المرضى يراجعون بحالة عامة سيئة

وبسرطان متقدم ممايجعل من الصعب إعطاء المعالجة الكيميائية وتقييـم نتائجهـا. هنـاك مجموعة من الأدوية الكيميائية الفعالة التي يمكن أن تعطي معـدل إسـتجابة يصـل حتـى ١٥٪ أو أكثر من هذه الأدوية الفلوروبوراسيل ـ ميتومايسين و CCNU وهنـاك أدويـة أقل فعالية هي Streptozotocin ـ أدريامايسين ـ السيسبلاتين و methyl CCNU .

وهناك عدة مشاركات مابين هذه الأدوية منها FAM (أدريامايسين + فلوروبوراسـيل + ميثومايسين ـ SMF (5 Fu + Mitomycin c + Streptozotain) و FAM - S (المشاركة FAM + Sterptozotocin) — FAP (5 Fu + أدريامايسـين + سيسـبلاتين) وكـل الدراسـات تشـير إلى أفضليـة إسـتخدام المشـاركات عـن إسـتخدام دواء وحيـد والمشاركات الحديثة الواعدة هي المشاركة مابين الفلوروبوراسيل + السيكلوفوسفاميد + الميثوتركسـات + فنكرستين : والميتومايسـين Mitomycin c حيـث ترافقـت بمعـدل إستجابة يصل حتى ٢١٪ بينما معدل الإستجابة للـ 5 Fu لوحـده ٥٧٪ وللمشـاركة FAP ١٥٪ .

وحتى الآن لايوجد دواء وحيد أو مشاركة فعالة والتقـدم مرهـون باكتشـاف عنـاصر دوائية جديدة .

٥ ـ سرطان المرارة Gall blader carcimoma :

وهو سرطان نادر والقليل من الحالات ترشح للمعالجة الكيميائيـة وذلـك لكـون الغالبية العظمـى تشـخص بمرحلـة متـأخرة ولذلـك فـإن الخـبرة في المعالجـة الكيميائيـة محدودة وهناك دراسة تقارن مابين إعطـاء 5Fu عـن طريـق الفـم وإعطـاء الـ 5Fu عـن طريق الفم مع دواء Streptozotocin أو مع methyl CCNU ولوحظ أن إعطـاء الـ 5 Fu عن طريق الفم يترافق بمعدل إستجابة ١١٪ وعند إعطائه مشـاركة مـع Streptozotocin ١٢٪ .

٦ ـ سرطان الطرق الصفراوية Bile Duct Cancer :

ماذكر في سرطان المرارة ينطبق أيضاً على سرطان الطرق الصفراويـة من ناحيـة

الخيرة في المعالجة الكيميائية ولقد جربت عدة مشاركات منها تلك المستخدمة في سرطان المرارة والمشاركة الأخرى هي FAM التي تترافق مع معدل إستجابة يصل حتى ٢٥٪ ويتم اختبار إعطاء الفلورويوراسيل والأدريامايسين عن طريق الشريان الكبدي.

٧ ـ سرطان الأمعاء الدقيقة Small bowel cancer :

وهي نادرة وتشكل ٢٩٠٠ حالة كل سنة وأغلب الأنواع هي السرطانة الغدية Adeno carcinoma ـ الغرن Sarcoma ـ اللموفوما والكارسينوئيد Carcinoid .

بالنسبة لمعالجة الغرن واللمفوما والكارسينوئيد سوف تستعرض في أبحاث قادمة أما المعالجة للسرطانة الغدية فإنها تتم بالإستئصال الجراحي وليس هناك أي معالجة كيميائية فعالة لحالات السرطان المنتشر أو كمعالجة متممة .

٨ ـ سرطان الكولون والمستقيم Colorectal Cancre :

١ ـ المعالجة الجهازية للحالات المتقدمة advanced disease - systemic therapy :

إن أكثر الأدوية فعالية هو الفلورويوراسيل 5Fu إلا أنه منذ إكتشافه منذ ٢٧ عام وحتى الآن لم يتم الإتفاق على الطريقة المثلى لإعطائه ولاعلى الجرعة المثالية ولكن إعطائه عن طريق الوريد يترافق بمعدل إستجابة يصل حتى ٢٠٪ .

من الأدوية الأخرى الفعالة نذكر (FUDR) Flourodeoxyuridine — methyl CCNU — CCNU و Mitomycin - C .

وجميعها لهانفس معدل إستجابة الفلورويوراسيل ولكن سميتها أكثر .

إن مشاركة الفلورويوراسيل مع Methyl CCNU والفنكرستين .

المشاركة MOF : وهي مشاركة قديمة كانت توعد بالأمل إلا أنها لم تنجح في الدراسات التالية وكذلك المشاركة MOF - Strep وهي المشاركة مابين الأدوية المذكورة سابقاً مع دواء الـ Streptozotocin .

إن المشاركة مابين Fu - 5 و Leucovovin حددت الأمل وتوعد بنتائج جيدة ويعتقد أن إعطاء الـ Leucovorin : قبل إعطاء الـــ Fu - 5 يقوي تأثير الدواء المثبط

لتركيب الـ DNA وعدة دراسات سريرية أثبتت على أن هذه المشاركة أفضل من إعطاء الـ Fu - 5 لوحده من حيث معدل الإستجابة والتأثير على معدل الحياة ومن أهم اختلاطات هذه المعالجة هي الإسهال الشديد الذي قد يؤدي للتجفاف وبالتالي للوفاة.

المشاركات مابين Fu - 5 والانترفيرون interferona-a - 2 ترافقت بمعدل إستجابة جزئية عالي ٧٦٪ عند المرضى غير المعالجين سابقاً وأهم الاختلاطات هي زيادة التهاب الأغشية المخاطية وتثبيط نقي العظم وهذه المشاركة تحتاج لمزيد من الدراسات للتقييم .

ب ـ المعالجة الناحية للحالات المتقدمة Regional therapy for Advanced disease :

إن إعطاء المعالجة الكيميائية عن طريق الحقن بالشريان الكبدي هي أسلوب جديد لمعالجة النقائل الكبدية وتسمح هذه الطريقة بتعريض الخلية الورمية لتركيز دوائي عالي ولفترة طويلة وهناك عدة دراسات حديثة تقيم وتقارن مابين هذه الطريقة والمعالجة الجهازية ولوحظ أن معدل الإستجابة أعلى في الطريقة الموضعية ولكن لايوجد تأثير على معدل الحياة .

جـ ـ المعالجة الكيميائية المتممة Adjuvent chemotherapy :

٧٥٪ من الحالات في سرطان الكولون والمستقيم يتم التداخل الجراحي عليها بقصد الإستئصال التام ولكن ٢/١ هذه الحالات تتوفى بسبب النقائل البعيدة Distant Metastases وهذا كان أحد الأسباب الهامة لايجاد المعالجة المتممة علّها تؤثر على معدل الحياة .

المعالجة المتممة السابقة كانت تركز على المرحلة B2 و C (Duke's clasification) وقارنت التجارب السريرية مابين الجراحة لوحدها والجراحة مع إعطاء الفلورويوراسيل Fu - 5 وكل النتائج أشارت إلى أن تأثير هذه المعالجة المتممة غير كافي كماأجريت المشاركة مابين Fu- 5 و methyl CCNU والفنكرستين MOF كمعالجة متممة و لم تكن النتائج مرضية أيضاً. في عام ١٩٧٨ إستخدمت المشاركة مابين الـ

5 - Fu ودواء الـ Levamisole . وقد أثبتت هذه المشاركة فعالية في الإقلال من معدل النكس ومن معدل الوفيات . بالنسبة لسرطان المستقيم فإن المشكلة هي بالنكس الموضعي Local Recurrence ولذلك فإن كل الباحثين أجمعو على ضرورة إعطاء المعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية المتممة للمراحل الثانية والثالثة ST II , ST III (Duke's B_2 - B_3 - C) وهناك عدة دراسات قارنت مابين إعطاء المعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي للمراحل الثانية والثالثة ومابين إعطاء المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية بالمشاركة مابين Fu - 5 و methyl CCNU . وقد أظهرت هذه الدراسات على أن المعالجة الشعاعية والكيميائية هي أفضل من المعالجة الشعاعية لوحدها حيث انقصت المشاركة من معدل النكس ومن معدل حدوث النقائل البعيدة وحديثاً استبعد methyl CCNU وأصبحت المعالجة القياسية المتممة هي الفلوروبوراسيل Flourouracil - 5 .

٩ - سرطان الشرج anal carcinoma :

السرطانة الشائكة الخلايا Squamous cell carcinoma للشرج تشكل ١ ـــ ٤٪ من سرطانات الجهاز الهضمي والجراحة لاتزال هي المعالجة الأساسية ولكن عدة دراسات جربت إعطاء المعالجة الكيميائية والشعاعية في الحالات المبكرة ومن هذه المشاركات المشاركة مابين الفلوروبوراسيل والميتومايسين وهي الأكثر شيوعاً وفعالية .

المعالجة الكيميائية لأورام الغدد الصم
Chemotherapy of Endocrine tumors

أ- أورام الكظر Adrenal gland tumors :

إن المعالجة الكيميائية لأورام الغدة الكظرية يحددها منشأ السرطان هل هو من القشرة أم من اللب Medulla .

بالنسبة لأورام قشر الكظر Cortical tumor فإن المعدل الوسطي للحياة هو ٣ أشهر وقد تكون هذه الأورام مفرزة للهرمونات وفي هذه الحالة يكون الإنذار أفضل .

ومنذ عام ١٩٤٧ حيث لوحظ أن دواء الـ Mitotane (O . RDDD) يؤدي إلى حدوث التموت Necrosis في الغدة الكظرية وهو الدواء الأكثر إستخداماً في أورام الكظر ويمكن مشاركته مع الـ Fu - 5 في السرطانات المنتقلة للرئة والكبد .

جرعة الدواء تتراوح مابين ٨ - ١٠ غ / يومياً وتترافق هذه الجرعة بالاختلاطات المعوية والعصبية المزعجة هناك بعض الأدوية التي جربت في معالجة أورام قشر الكظر ولكن بفعالية قليلة من هذه الأدوية العناصر المقلونة الأدرياميسين - والفلورويوراسيل أما الدواء الذي يتم حالياً دراسته بشكل مفصل فهو السيسبلاتين Cisplatine حيث لوحظ من الدراسات المختلفة أن معدل الإستجابة يصل لـ ٣٥٪ ويتم حالياً دراسة تأثير المشاركة مابين السيسبلاتين و Mitotane .

ويمكن إستخدام الأدوية الهرمونية المثبطة لتكوين الستروئيدات مثل Amino glutethemide وهو دواء يستخدم في سرطان الثدي أكثر منه في سرطان قشر الكظر ومن الأدوية الأخرى دواء الـ ketoconazol الذي يثبط تشكل Ergosterol له تأثير مثبط لنمو الخلايا .

الأورام التي تنشأ من لب الكظر نادرة جداً وتشكل جزء من متلازمة أورام الغدد الصم المتعددة Multiple Endocrine neoplasia syndrom والورم الوحيد الذي عولج

جهازياً Malignant phcochromocytoma حيث إستخدمت المشاركة مابين السيكلوفوسفاميد + فنكرستين و Dtic ولوحظ أن انخفاض مستوى الكاتيكول أمين في الدم وتراجع الورم في ٥٣٪ من الحالات .

ب ـ سرطان الدرق Thyroid Cancer :

إن معظم سرطانات الدرق تعالج جراحياً وبالمعالجة المثبطة للهرمون الحاث للدرق وفي بعض الحالات باليود المشع I^{131} .

الأورام التي تنشأ من الدرق تبدي تباين في سيرها الطبيعي Natural History فهي بطيئة النمو في السرطانات المميزة differntiated carcinoma (مثل الحليمي ـ الجريبي) أما السرطانة اللبية Medullary carcinoma التي تفرز الكالسيوتونين فهي تكون أسرع نمواً أما السرطانات اللامصنعة anaplastic فهي سرطانات قاتلة وسريعة النمو جداً وتميل للاحتياح الموضعي وللانتقال للبعد .

هناك مركبين يستخدمان في المعالجة منذ عقدين ماضيين الأدريامايسين Adriamycin والبليومايسين Bleomycin ثم بعد ذلك تم دراسة تأثير الأدريامايسين عند إستخدامه بمفرده وعند إستخدامه مع المشاركات المختلفة من هذه المشاركة AP (أدريامايسين + سيسبلاتين) ـ ABV (أدريامايسين + بليومايسين + فنكرستين) والمشاركة ABVM ويمكن أن نقول بأن معدل الإستجابة الكلي لهذه المشاركات لايتجاوز الـ ٢٨٪ .

جـ ـ سرطانات البنكرياس المفرزة للهرمونات Pancreatic Endo crine cancers :

ومنها Gastrinomas (المترافقة مع متلازمة زولنجر ـ ايلسون Zollinger - Ellison.

ـ أورام خلايا الجزر Islet cell tumors (الأورام التي تنشأ من خلايا ألفا تدعى Glucagonomas والتي تنشأ من خلايا B تدعى insulinomas ومن أورام الجزر مايفرز مادة تثبط السوماتوستاتين somatostatinoma وبعض الأورام تكون غير مفرزة وتسمى أورام خلايا الجزر غير الوظيفية non Function Islet cell Tumors كل هذه الأورام نادرة

جداً ولذلك فإن تقيم المعالجة الكيميائية سوف يكون في دراسات سريرية تجمع كل هذه الأورام وذلك لقلة الحالات .

في دراسة سريرية من هذه الدراسات تم مقارنة إعطاء الـ Streptozotocin بمفرده وإعطائه مشاركة مع الفلورويوراسيل Fu - 5 ولوحظ أن معدل الإستجابة للدواء الوحيد ٦٣٪ ومن المركبات التي لها فعالية في معالجة هذه الأورام الـ Dtic .

د ـ الكارسينوئيد الخبيث Malignant Carcinoide :

وهي أورام نادرة جداً يمكن أن تصيب أي مكان من الجسم ولكنها عادة ماتصيب الرئة والجهاز الهضمي والتوضعات الأخرى غير الشائعة هي الحنجرة ـ المبيض ـ الرحم ـ عنق الرحم والمنصف وفي هذه الحالة يصيب التيموس ويميل إلى إفراز هرمونات قشر الكظر Adreno cortico tropic ويمكن أن تشاهد في حالات نادرة جداً عند الأطفال .

تشبه خلايا الكارسينوئيد بالشكل والوظيفة ـ خلايا سرطان الرئة صغير الخلايا وقد يلتبس التشخيص مجهرياً مابينهما ويشير بعض الباحثين إلى أن المجموعة القليلة من المرضى المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا والذين عاشو لفترة طويلة قد تكون هذه المجموعة مصابة بالكارسينوئيد .

تفرز هذه الأورام مجموعة واسعة من المركبات الحيوية النشطة مثل الكينين Kinins (المسببة للتوهج Flashing) ـ هيستامين ـ بروستاغلاندين والسيروتونين وهو أهمها .

في حال وجود نقائل كبدية من الكارسينوئيد المتوضع في الأمعاء فإن كمية السيروتوين المفرزة تكون عالية وهذا يسبب الإسهال ـ تليف البريتوان ـ قصور قلب أيمن وارتفاع 5 - Hdroxy indol acetic acid 5HIAA في البول .

إن المعالجة الجهازية الناجحة أو التخدير العام يمكن أن يؤدي إلى هبوط توتر شرياني شديد والموت أحياناً وهذا مايدعى Carcinoid Crisis وإن وجود السوماتوستاتين يمكن أن يكون له تأثير واقي لمرضى الكارسينوئيد عند إجراء الجراحة والتخدير ويمكن

للسوماتوستاتين Somatostatin أن يسيطر على الأعراض عند نسبة كبيرة من مرضى الكارسينوئيد مثل التوهج أو الإسهال وإقلال مستوى 5HIAA في البول .

في العقدين الماضين كان هناك توجه نحو اجراء استئصال للنقائل الكبدية (حتى ولو كانت متعددة) أو ربط الشريان الكبدي أو المعالجة الكيميائية عن طريق الشريان الكبدي وكلها ترافقت بنسبة عالية من التحسن وذلك بتراجع الأعراض المزعجة وتراجع في حجم النقائل الكبدية ومن المركبات المستخدمة في معالجة الكارسينوئيد أثبت التاموكسيفين وفي عدة دراسات سريرية قدرته على السيطرة على الأعراض السريرية وحتى تراجع النقائل الكبدية في بعض الحالات ثم في دراسات تالية فشل في تحقيق هذه النتائج حتى بجرعة ٣٠ مغ / يومياً .

الانتروفيرون يمكن أن يودي لتراجع الأعراض السريرية في ٦٧٪ من الحالات وعلى الرغم من هذه الإستجابة للانترفيرون والتاموكسيفين لايمكن إعتبارهما من الأدوية الأساسية ويبقى دواء Streptozotocin : هو أكثر الأدوية إستخداماً في معالجة الكارسينوئيد سواء بمفرده أو بالمشاركات المختلفة ومن الأدوية الأخرى التي جربت في معالجة الكارسينوئيد وأثبت فعالية الأكتينومايسين والـ DTIC ويمكن أن نقول بشكل عام أن معدل الإستجابة للمعالجة الكيميائية تتراوح مابين ٢٠ و ٣٠٪ من الحالات ويجب أن نذكر هنا أن نسبة جيدة من المرضى المعالجين بالسوماتوستاتين تراجعت لديهم الأعراض السريرية ويمكن لهذا الدواء أن ينقذ حياة المريض من انخفاض التوتر الشرياني .

المعالجة الكيميائية لسرطانات الجهاز البولي والتناسلي

Chemotherapy of Genitourinary Cancers

١ ـ سرطان البروستات Prostate Cancer :

وهو أشيع السرطانات عند الرجال والسبب الثاني للوفيات الناجمة عن السرطان لديهم (١ من كل ١٢ رجل يصاب بسرطان البروستات) .

أسباب سرطان البروستات لاتزال غير معروفة إلا إنه لوحظ أن هناك عوامل عرقية ووراثية حيث يلاحظ أنه أكثر شيوعاً عند الرجال الافريقيين والأمريكيين وأقل شيوعاً عند الشرقيين كما أشارت بعض الدراسات أن زيادة تناول الدهون قد تزيد من معدل الإصابة .

يشكل سرطان البروستات الموضع localized ٣٠٪ إلى ٦٠٪ من الحالات المشخصة حديثاً وهناك جدال كبير حول أسلوب معالجة هذه الحالات المبكرة وذلك لطول السير الطبيعي (حوالي ٨ سنوات وسطياً ولكون المرض في هذه الحالة غير عرضي ومن أهم الوسائل التشخيصية نذكر :

١ ـ المس الشرجي Digital rectal examination .

٢ ـ الأمواج فوق الصوتية عبر الشرج .

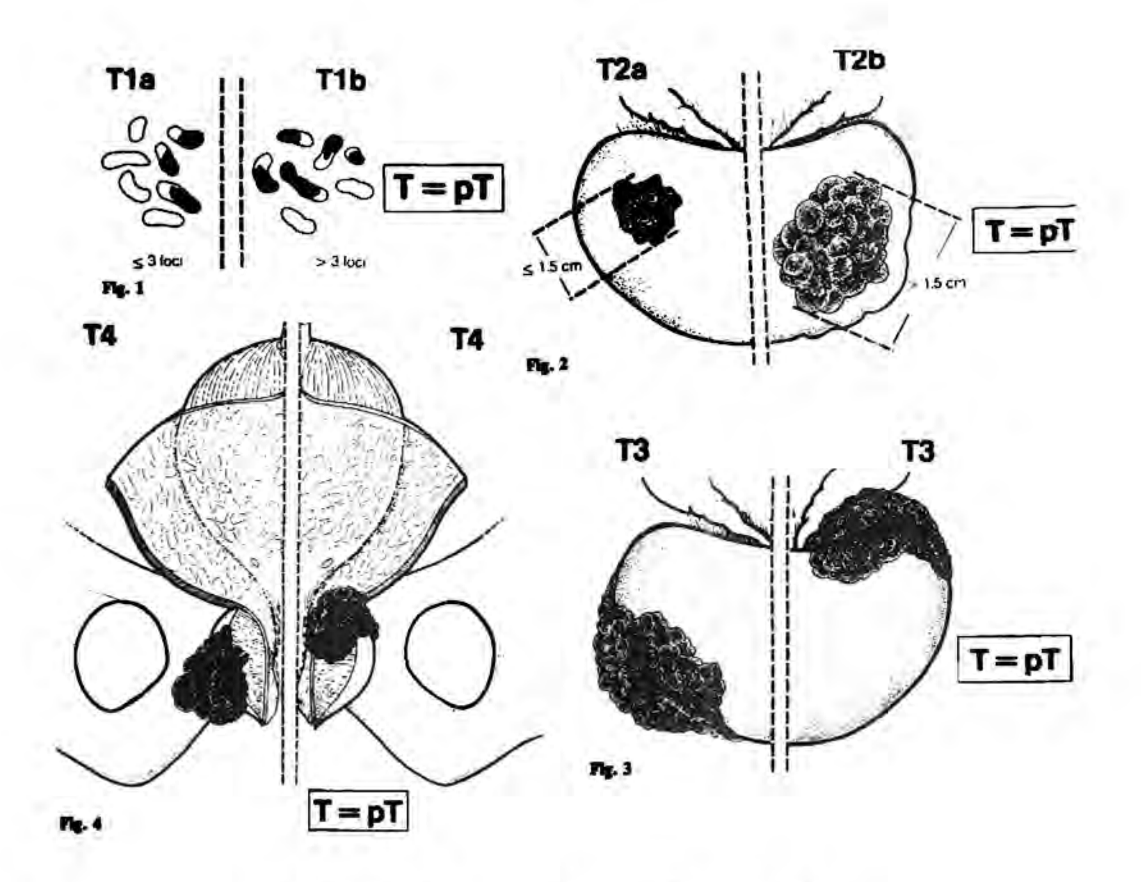
٣ ـ الخزعة بواسطة الإبرة الموجهة بالأمواج فوق الصوتية .

٤ ـ الواسمة الورمية P . S . A Prostate Spcsific Antigen .

٥ ـ الفوسفاتاز الحامضية الخاصة بالبروستات Prostatic acid phosphatase .

٦ ـ ومضان العظام Bone scan صورة صدر بالوضعين والوسائل الشعاعية الأخرى مثل I . V . P .

إذا كان الورم من المرحلة T1a أو A1 وهي المرحلة التي تكشف صدفة عند استئصال



شكل رقم ١٨ يبين تصنيف سرطان البروستات وفق نظام الـ T . N . M

البروستات عن طريق الإحليل وعند الفحص المجهري يلاحظ وجود بؤر من السرطانة الغدية Well - differentiate Adeno carcinom جيدة التمايز (أقل من ٥٪ من نسيج الغدة) ويجب أن تكون الفوسفاتاز الحامضية ضمن الحدود الطبيعية وفي هذه الحالة فإن الوفاة الناجمة عن السرطان لاتتجاوز الـ ٢٪ ولذلك فإن المعالجة في هذه الحالة تكون بالجراحة أو بتكرار الإستئصال عبر الإحليل TURP في هذه الحالة لايستطب إجراء ومضات العظام ولوحظ أن أكثر من ١٦٪ من المصابين لهذه المرحلة يعيشون

لأكثر من ٨ سنوات بعد وضع التشخيص ومن المهم جداً متابعة المرضى لفترة طويلة من الزمن .

- المرحلة T1b أو A2 وتكون الغدة في هذه الحالة طبيعية بالجس ولكن بالفحص المجهري يلاحظ وجود بؤر مجهرية من السرطانة الغدية متوسطة أو سيئة التمايز (أكثر من ٥٪ من نسيج الغدة) والفوسفاتاز الحامضية يجب أن تكون طبيعية في هذه الحالة تكون الفترة الوسطية لتطور الورم (زيادة نموه) هي ٤ ــ ٥ سنوات ومعدل الوفاة الناجمة عن السرطان ٥٠٪ عند المرضى غير المعالجين . المعالجة تكون إما بالإستئصال الجذري للبروستات أو المعالجة الشعاعية الجذرية Radical Radiotherapy .

- المرحلة T2a أو B1 حيث تجس في هذه الحالة عقيدة في أحد الفصوص والتشخيص يوضع إما بالخزعة بواسطة الإبرة F . N . b وخاصة الموجهة بالأمواج فوق الصوتية وتكون الفوسفاتاز الحامضية طبيعية في هذه الحالة أيضاً والمعالجة تكون بالإستئصال الجراحي الجذري إذا كان وضع المريض يسمح بذلك وهي المعالجة الأساسية ومعدل الحياة لـ ١٠ سنوات يصل لـ ٥٠ ـ ٦٠٪ أما المعالجة الشعاعية تعطى في حال وجود مضاد إستطباب للتخدير ولها نفس نتائج المعالجة الجراحية من حيث معدل الحياة .

- المرحلة (T2b) B2 وتكون بوجود عقد تصيب كلا الفصين ولكنها لاتلغي التلم الجانبي Lateral sulcus والفوسفاتاز الحامضية في المصل طبيعية وهناك جدل كبير حول تفريق المرحلة B1 و B2 تشريحياً مرضياً . يعتبر حجم الورم مشعراً جيداً للإنذار إذ يسوء الإنذار إذا كان حجم الورم أكبر من ٤ سم٣ بالنسبة لهذه المرحلة فإن المعالجة الجراحية والمعالجة الشعاعية لهما نفس النتائج والإختيار مابين الإسلوبين متعلق بعوامل خاصة بالمريض والطبيب المعالج .

- المراحل T3a ـ T3b ـ T4 أو المرحلة C : يكون الورم شاملاً للفصين أو يصيب جدار الحوض أو يجتاح الحويصل المنوي Seminal vesical أو إصابة المثانة والمستقيم مع ارتفاع الفوسفاتاز الحامضية المعالجة لهذه المراحل تكون بالمعالجة الشعاعية الجذرية مع المعالجة

الهرمونية الباكرة وبتوفر حزمة النترونات حديثاً تحسنت نتائج المعالجة الشعاعية ولكن لسوء الحظ الاختلاطات الشعاعية للمعالجة بالنترونات شديدة وخاصة تلك التي تحدث في المثانة والأمعاء .

- في حال وجود إصابة عقدية (المرحلة D1) يكون الإنذار سيء و ٨٥٪ إلى ٩٠٪ من المرضى سوف يصابون بالنقائل البعيدة خلال الـ ١٠ سنوات ولايزال السؤال قائماً هل تعطى المعالجة الهرمونية قبل ظهور النقائل ؟ أم تؤجل إلى وقت ظهورها ؟ وقد يستفيد المرضى من استئصال الخصيتين .

المعالجة الهرمونية :

إن معالجة سرطان البروستات المتقدم موضعياً أو الحالات المترافقة مع النقائل البعيدة تكون باستئصال الخصيتين وتتحسن الأعراض لدى معظم المرضى وقد يتحسن معدل الحياة عند بعضهم ثم بعد ذلك يعطى دواء (Diethylstelbisterol (DES وبجرعة ١مغ يومياً لتخفيف الآثار الجانبية الوعائية والقلبية لهذا الدواء ويفضل معظم الأطباء استئصال الخصيتين على إستخدام هذا الدواء وذلك لأن استئصال الخصيتين لايترافق مع التثدي والاختلاطات القلبية وينقص التستيرون للحد الأعظمي أما الحسنة الوحيدة لدواء DES هي تجنب العمل الجراحي .

يمكن إستخدام مضاد الأندروجين Flutamide وهو دواء حديث وآثاره الجانبية قليلة .

في عام ١٩٧٠ تم تركيب الأدوية الشبيهة بالهرمون المحرر للهرمون الملوتن LHRH agonists مثل دواء Leuprolide وإستخدمت هذه الأدوية في معالجة سرطان البروستات وتتمتع بنفس تأثير دواء DES ولكن آثارها الجانبية أقل والسيئة الوحيدة هي طريقة إعطاء الدواء بالحقن تحت الجلد يومياً ولذلك تم تطوير مركبات حديثة مديدة التأثير Long acting LHRH agonists مثل zoladex ^{R} وتعطى شهرياً .

يمكن إستخدام الواسمة الورمية PSA في معايرة فعالية المعالجة الهرمونية لأن قيمة هذه الواسمة تتناسب مع حجم الورم في البروستات .

دور المعالجة الكيميائية في سرطان البروستات :

لايزال دور المعالجة الكيميائية في تدبير سرطان البروستات غير واضح وذلك للأسباب التالية :

١ ـ صعوبات في أسلوب المعالجة .

٢ ـ كبرسن المرضى وبالتالي نقص تحملهم للمعالجة الكيميائية .

٣ ـ تنوع السير الطبيعي لهذا الورم .

٤ ـ فشل معظم الدراسات السريرية في إثبات أي تحسن ناجم عن المعالجة الكيميائية بدواء وحيد مثل الأدريامايسين Adriamycin ـ سيكلوفوسفاميد **Cyclophophamide** ـ فلورويوراسيل **5 - flourouracil** والسيسبلاتين **Cisplatin** .

أو بالمشاركات الدوائية المختلفة

لذلك فإن معظم الأطباء يفضلون إستخدام المعالجة الهرمونية مشاركة مع المعالجة الشعاعية (الملطفة أو الجذرية) .

٢ - سرطان الخصية Testicular Cancer :

من أشيع السرطانات التي تصيب الشبان مابين الـ ١٥ و ٤٣ سنة يصيب العرق الأبيض (القوقاز خاصة) أكثر من الأفارقة . ويمكن أن تكون بعض التشوهات الخلقية من العوامل المؤهبة مثل الخصية الهاجرة Cryptorchinism وتترافق بزيادة بمعدل الإصابة ٥ - ١٠ مرات أكثر من الشخص العادي كما لوحظ زيادة في معدل الإصابة بسرطان الخصية عند المصابين بالفتق الإربي الخلقي Congenital Inguinal Hernia وعند المصابين بالشوك المشقوق Spina Bifida ويزداد معدل الإستجابة في حال وجود قصة عائلية .

- التشريح المرضي :

١٣٪ من الحالات من أورام الحبل الجنسي Sex - cord - stromal tumors أو اللمفوما Lymphoma .

- الغالبية العظمى تكون من نوع الخلايا المولدة Germ cell tumors ويشكل الورم المنوي seminoma ٥٠ - ٦٠٪ منها .

- السرطانة الجنينية Embryonal carcinoma تشكل ٢٠ - ٣٠٪

- المسخوم teratoma ١٠ - ٢٠٪

- السرطانة المشيمية chorio carcinoma تشكل ٥٪

- الواسمات الورمية tumor Markers

BHCG (B - Human chorionic Gonado tropin) وألفا فيتوبروتين AFP من أهم الواسمات الورمية في تشخيص ومتابعة العلاج بالنسبة لأورام الخصية .

١٠ - ١٥٪ من حالات الورم المنوي يمكن أن تترافق بارتفاع ملحوظ في هاتين الواسمتين ولكن الورم المنوي النقي Pure لا يمكن انتاج AFP

- السرطانة المشيمية تفرز الواسمة BHCG بشكل كبير بينما يفرز ورم الكيس المحي Yolk sac tumor الواسمة AFP وتفرز السرطانة الجنينية الإثنين معاً .

من الواسمات الأخرى تذكر Lactate Dehydro Genase LDH وتفرز من الأورام المنوية وغير المنوية ورغم أنها غير نوعية إلا أن لها قيمة تشخيصية هامة في حالة النكس كما أن ارتفاعها لايشير بالضرورة لوجود نقائل كبدية ولكنها تشير لدرجة نمو وإمتداد الورم .

التصنيف Staging :

وسوف نستعرض التصنيف السريري الأكثر شيوعاً :

ـ المرحلة الأولى StI : الورم محدود في الخصية .

ـ المرحلة الثانية StII : الورم يمتد للعقد اللمفاوية الناحية .

ـ المرحلة الثالثة StIII : الورم ينتقل للبعد Distant Metastases .

ـ معالجة الورم المنوي treatment of seminoma :

المعالجة الشعاعية للعقد اللمفاوية خلف البريتوان **Retro peritoneal lymph nodes** في المرحلة الأولى StI تترافق بمعدل حياة لـ ٥ سنوات يصل حتى ٩٨٪ والساحة المستخدمة تشبه عصاة الهوكي Hockey stick Field الحد العلوي للساحة هو الحجاب الحاجز (الفقرة الظهرية الحادية عشر T11) والحد السفلي عند الندبة المغبنية والحدود الجانبية هي سرتي الكليتين ويتم حماية الخصية الأخرى ولكن رغم ذلك فإنها تتعرض إلى ١٪ من الجرعة المستخدمة في حال إصابة الصفن فإن الساحة العلاجية تشمل نصف الصفن في جهة الإصابة وسوف نستعرض فيمايلي تصنيف الورم المنوي وفقاً للنظام المتبع في مشفى **Royal Mardsen** .

ـ المرحلة الأولى StI : الورم محدود في الخصية .

ـ المرحلة الثانية StII : A ـ كتلة خلف البريتوان قطرها أقل من ٢سم ـ أو إيجابية تصوير الأوعية اللمفاوية **Lymph angia garaphy** .

B ـ كتلة خلف البريتوان بقطر مابين ٢ و ٤,٩ سم .

C ـ كتلة خلف البريتوان بقطر مابين ٥ و ٩,٩ سم .

D ـ كتلة خلف البريتوان بقطر أكبر من ١٠ سم .

ـ المرحلة الثالثة StIII : إصابة العقد اللمفاوية فوق الحجاب .

ـ المرحلة الرابعة StIV : إنتشار خارج العقد اللمفاوية .

في المرحلة الثانية ينخفض معدل الحياة لـ ٥ سنوات إلى ٧٩٪ لذلك فإن المعالجة تكون كما في المرحلة الأولى ولكن يشعع المنصف بشكل وقائي المعالجة للمرحلة الثالثة والرابعة هي نفسها معاجة الأورام غير المنوية في نفس المرحلة .

ـ معالجة المرحلة الأولى من الأورام غير المنوية StI non seminoma :

العلاج التقليدي لهذه المرحلة هو الإستئصال مع تجريف العقد اللمفاوية خلف البريتوان وتسمح هذه المعالجة بتحديد الحالات المترافقة مع النقائل المجهرية أوالصغيرة للعقد التي لاترى بواسطة التصوير الطبقي المبرمج CT أو بتصوير الأوعية اللمفاوية وتسمح أيضاً بتعقيم منطقة خلف البريتوان إلا أنها تترافق ببعض الإختلاطات مثل شلل الأمعاء ـ الإنتان ـ القذف الخلفي Retrograde ejaculation وهذا مايجعل الطبيب والمريض يبحثان عن طرائق بديلة للمعالجة وأحد أنجح هذه الطرق هي تجريف العقد خلف البريتوان مع الحفاظ على الأعصاب Nerve Sparing Retroperitoneal Lymph Nodes dissection وهي تمنع حدوث القذف الخلفي أو الراجع .

ـ قد يلجأ بعض المراكز إلى تشعيع العقد اللمفاوية خلف البريتوان وإعطاء ٤٠ ـ ٥٠ غري ولكن الدراسات السريرية لم تثبت أي تبدل في معدل الحياة عند إعطاء المعالجة الشعاعية وفي حال عدم إعطائها ولذلك فإن بعض المراكز يكتفي بالمراقبة الدقيقة بإجراء التصوير الطبقي المبرمج C. Tscan للبطن والحوض كل شهرين ومعايرة الواسمات الورمية وإجراء الفحص السريري كل شهرين ايضاً .

ـ المعالجة الكيميائية المتممة Adjuvent في هذه المرحلة قد تقلل من معدل النكس في العقد اللمفاوية وقد تقلل أيضاً من حدوث النقائل البعيدة وهي طريقة بدأت تجلب الأنظار في الآونة الأخيرة على الرغم من أنها يمكن أن تؤدي لمعالجة زائدة عند ٧٥ ـ

٨٠٪ من المرضى ويمكن القول أن وجود الغزو الورمي للأوعية الدموية Vascular Invasion ونسبة السرطانة الجنينية في الورم البدئي هي أكثر العوامل المؤهبة لحدوث النكس وبالتالي يمكن تطبيق المعالجة المتممة في هذه الحالة وباختصار نقول أن معالجة المرحلة الأولى تكون إما بالإستئصال وتجريف العقد اللمفاوية خلف البريتوان مع الحفاظ على الأعصاب أو بالإستئصال مع المراقبة الدقيقة و ٧٥٪ من المرضى يختارون الطريقة الأولى لأنها أكثر دقة .

علاج المرحلة الثانية StII من الأورام غير المنوية non Seminoma StII :

عند كون الإصابة العقدية مجهرية StII A فإن معدل النكس يصل حتى ٤٠٪ وفي حالة الإصابة العيانية للعقد ولكن بقطر أقل من ٥سم STII B ومعدل النكس ٥٠٪ وفي المرحلة STII C يصل معدل النكس حتى ٦٠٪ لذلك فإن دور المعالجة الكيميائية المتممة أساسي حيث ينقص معدل النكس للصفر ومعظم الباحثين يفضلون إعطاء ٣ - ٤ أشواط من المشاركات الحاوية على السيسبلاتين ويدخر تجريف العقد اللمفاوية خلف البريتوان للحالات التي يستمر فيها وجود الورم بعد المعالجة الكيميائية .

ـ علاج المرحلة الثالثة للأورام غير المنوية non seminoma STIII :

يمكن لسرطان الخصية المنتشر أن يشفى بالمعالجة الكيميائية بإستخدام المشاركات المختلفة مثل PVB سيسبلاتين بجرعة ٢٠مغ / م٢ يومياً × ٥ أيام ، فنبلاستين Vinblastine بجرعة ٠,١٥ مغ / كغ في اليوم الأل والثاني والبليومايسين Bleomycin بجرعة ٣٠ مغ/م٢ في اليوم ٢ و ٩ و ١٦ وتكرر هذه المشاركة كل ٣ أسابيع وهي من المشاركات الفعالة جداً .

ومن الأنظمة العلاجية الأخرى VAB - 1 (فنبلاستين + اكتيومايسين - د + بليومايسين) وفي حال إضافة السيسبلاتين VAB - 2 و VAB - 3 و VAB - 4 وبجرعة ١٢٠ مغ/م٢ كل ٣ ـ ٤ أسابيع يرتفع معدل الشفاء من ١٥٪ إلى ٥٠٪ .

ومن الأدوية الفعالة الأخرى دواء Etoposide (VP16 إذ يتمتع بتأثير تعاضدي Syncrgitic مع السيسبلاتين ومن المشاركات الحاوية على الدوائين المشاركة PEB سيسبلاتين ٢٠ مغ/م٢ يومياً × ٥ أيام (١٢٠ مغ/م٢ كل ٣ أسابيع) + Etoposidc ١٠٠ مغ/م٢ يومياً × ٥ أيام + بليومايسين ٣٠ مغ/م٢ في الأيام ٢ و ٩ و ١٦ .

ومن الأدوية الحديثة والفعالة في معالجة سرطان الخصية دواء ifosfamide ويستخدم بشكل أساسي بعد فشل المعالجات الأخرى ويتم حديثاً المقارنة مابين تأثير المشاركة PEB والمشاركة PEI (سيسبلاتين + Etoposide + ifosfamide) لمعرفة هل فعالية الأخير أكثر من فعالية البليومايسين في معالجة الحالات المتقدمة .

يمكن أن نصنف المرضى إلى مجموعة ذات الخطر العالي High Risk أو إلى المجموعة ذات الخطر المنخفض Low Risk إعتماداً على مستوى LDH و BHCG في المصل وعلى حجم النقائل (خاصة الرئوية) .

أكثر الآثار الجانبية للمعالجة الكيميائية هي الأذية الكلوية (فشل كلوي ـ ارتفاع التوتر الشرياني) ـ نقصان المغنزيوم المزمن وهو إختلاط نادر الحدوث ـ العقم وهذا بالنسبة للمشاركات الحاوية على السيسبلاتين Cisplatin في المشاركات الحاوية على البليومايسين Bleomycin ٤٠٪ من المرضى يمكن أن يعانوا من ظاهرة رينود Raynaud's phenomenon بالنسبة للعقم معظم المرضى يتماثلون للشفاء منه خلال ٢ ـ ٤ سنوات من إنتهاء المعالجة الكيميائية .

٣ ـ سرطان الكلية Renal Carcinoma :

أشيع الأنواع النسيجية التي تصيب الكلية هو clear cell carcinoma أما التي تصيب حويضة الكلية فأشيعها سرطانة الخلية الإنتقالية Transitional cell carcinoma .

ـ التصنيف Staging :

وسوف نستعرض نظام روبسون Robson staging system :

ـ المرحلة الأولى StI : الورم محدود في الكلية .

ـ المرحلة الثانية StII : الورم يمتد للنسيج الشحمي حول الكلية Perirenal Fat ولكنه يبقى محدوداً ضمن صفاق Gerota .

ـ المرحلة الثالثة StIII :

A ـ الورم يجتاح الوريد الكلوي أو الأجوف Vena Cava .

B ـ الورم يصيب العقد اللمفاوية Lymph Nodes .

C ـ A و B معاً .

ـ المرحلة الرابعة StIV :

A ـ ارتشاح الورم في الأعضاء المجاورة (ما عدا الكظر) .

B ـ نقائل بعيدة Distant Metastases .

ـ معالجة سرطان الكلية :

المعالجة الأساسية هي الإستئصال الجراحي ويجب أن تجرى حتى ولو كان هناك إصابة للأعضاء المجاورة ومعدل الحياة لـ ٥ سنوات بعد الإستئصال ٥ ـ ١٠٪ تستطب المعالجة الشعاعية كعلاج ملطف palliative عند وجود نقائل عظمية أو دماغية وعلى الرغم من أن سرطان الكلية من الأورام المقاومة للأشعة إلا أن معظم التقارير تشير إلى تحسن الأعراض لدى معظم المرضى وخاصة الألم بعد المعالجة الشعاعية .

سرطان الكلية من أكثر الأورام التي يمكن أن يحدث فيها التراجع العفوي Spontaneous regerssion كما أن ملاحظة شيوع الإصابة عند الذكور أدى إلى الإستخدام المبكر

للمعالجة بالبروجيستيرون حيث قد تؤدي للهجوع بنسبة ٢٪ ثم بعد ذلك تم اختبار مضادات الاندروجين مثل Flutamide حيث أشارت إحدى الدراسات أن نسبة الهجوع باستخدام هذا الدواء تصل حتى ٦٪ في دراسة لمجموعة الأورام الجنوبية الغربية (SWOG) South westren oncology Group تم إستخدام التاموكسيفين Tomoxifen الذي ترافق بمعدل إستجابة ٥٪ من كل هذه الدراسات يمكن أن نقول أن دور المعالجة الهرمونية ضئيل .

- المعالجة الكيميائية Chemo therapy :

لقد تم دراسة دور المعالجة الكيميائية في سرطان الكلية المنتشر بشكل مكثف و لم يلاحظ من خلال الدراسات المختلفة أي دواء يمكن إعتباره دواءً قياسياً Standard therapy على الرغم من اختبار مجموعة كبيرة من الأدوية ولوحظ حديثاً أن Flourodeoxy uridin (FUDR) يمكن أن يكون له بعض الفعالية إلا أن المشاركات الدوائية المختلفة لم تحقق نتائج مرضية ولذلك لا تعطى بشكل روتيني في معالجة سرطان الكلية.

يعتبر سرطان الكلية من السرطانات التي تحوي على أعلى كمية من بروتين يدعى P - Glycoprotein والذي يعمل كمضخة للدواء Drug pump حيث يرتبط هذا البروتين بالأدوية الكيميائية ويخرجها خارج الخلية وهذا مايجعل سرطان الكلية مقاوماً للمعالجة الكيميائية وهناك دراسات سريرية حديثة تحاول التغلب على هذه الآلية للمقاومة الدوائية بإستخدام بعض الأدوية مثل الفيرباميل Verapamile أو السيكلوسبورين cyclo sporine .

- الإنترفيرون والحرائك الخلوية الأخرى cytokines في معالجة سرطان الكلية : سرطان الكلية من أكثر الأورام التي جرب فيها الانترفيرون وذلك لمقاومته للمعالجة الكيميائية ولإمكانية حدوث التراجع العفوي وأكثر التقارير تشير إلى إمكانية حدوث إستجابة واضحة في ١٦٪ من الحالات .

بالنسبة للجرعة المثالية وطريقة إعطاء الانترفيرون فهي متنوعة فالعالم Sarana يشير إلى أن الجرعة المنخفضة (٥ × ١٠ ٦ Mm / م٢ / يومياً) تترافق بمعدل إستجابة ٢ ـ ٣٪ أما الجرعة المتوسطة (٥ ـ ٢٠ × ١٠ ٦ Mm / م٢ / يومياً) معدل الإستجابة ٢٠٪ والجرعة أكثر من (٢٠ × ١٠ ٦ Mm / م٢ / يومياً) تترافق بانخفاض معدل الإستجابة (١٠ ـ ١٢٪) .

وفي دراسة للعالم Quesada تم فيها إعطاء الانترفيرون بجرعة ٢ × ١٠ ٦ Mm / م٢ / يوميا وبجرعة ٢٠ × ١٠ ٦ Mm / م٢ / يومياً فلم يلاحظ أي إستجابة في الجرعة المنخفضة بينما ترافقت الجرعة العالية بمعدل إستجابة ٢٧٪ .

ـ بعد دخول الانترلوكين ٢ (inter leukin - 2) في الدراسات السريرية يمكن أن نقول بأن هناك ثورة في معالجة سرطان الكلية حيث يمكن أن يكون العلاج الوحيد أو يعطى مشاركة مع الانترفيرون وبشكل مختصر فإن معالجة سرطان الكلية المنتشر يجب أن تتضمن الإنترفيرون أو الانترلوكين أو كليهما .

٤ ـ سرطان المثانة Bladder Cancer :

الاسباب Etiology :

ـ بعض المواد الكيميائية ذات التأثير المسرطن على المثانة مثل صبغة الانيلين **aniline dyes**

ـ ٢ ـ نفتلامين **2 - naphthylamine** والبنزيدين **Benzidine** .

ـ الزمرة المعرضة للخطر **High Risk** : العاملون في صناعة المطاط والدهانات والأكبال الكهربائية وصناعة الجلود .

ـ بعض الأدوية مثل **phenacetin** .

ـ التدخين وتشعيع الحوض .

ـ الإصابة بالمنشقات (البلهارسيا) **schisto somiasis** : أحد أسباب السرطانة الشائكة الخلايا **squamous cell carcinoma** .

التشريح المرضي pathalogy :

٩٠٪ من الحالات من نوع سرطانة الخلية الإنتقالية **Transitional cell carcinoma** وتصنف إلى جيدة التمايز ـ متوسطة التمايز سيئة التمايز أو درجة أولى وحتى الثالثة G1 - 3 باقي الحالات تكون من نوع السرطانة الغدية **Adeno carcinoma** أو من نوع السرطانة شائكة الخلايا .

التصنيف Staging :

وسوف نستعرض تصنيف أورام المثانة وفقاً للنظام العالمي **T . N . M** :

Tis ـ سرطان في موضعه **insitu** .

Ta ـ الورم المحدود في المخاطية (أو الورم الحليمي) **papillary** .

T0 ـ لايوجد دليل على الورم البدئي .

T1 ـ الورم يجتاح طبقة الـ **lumina propria** .

T2 ـ الورم يجتاح الطبقة السطحية من الطبقة العضلية **SuperFicial Muscle** .

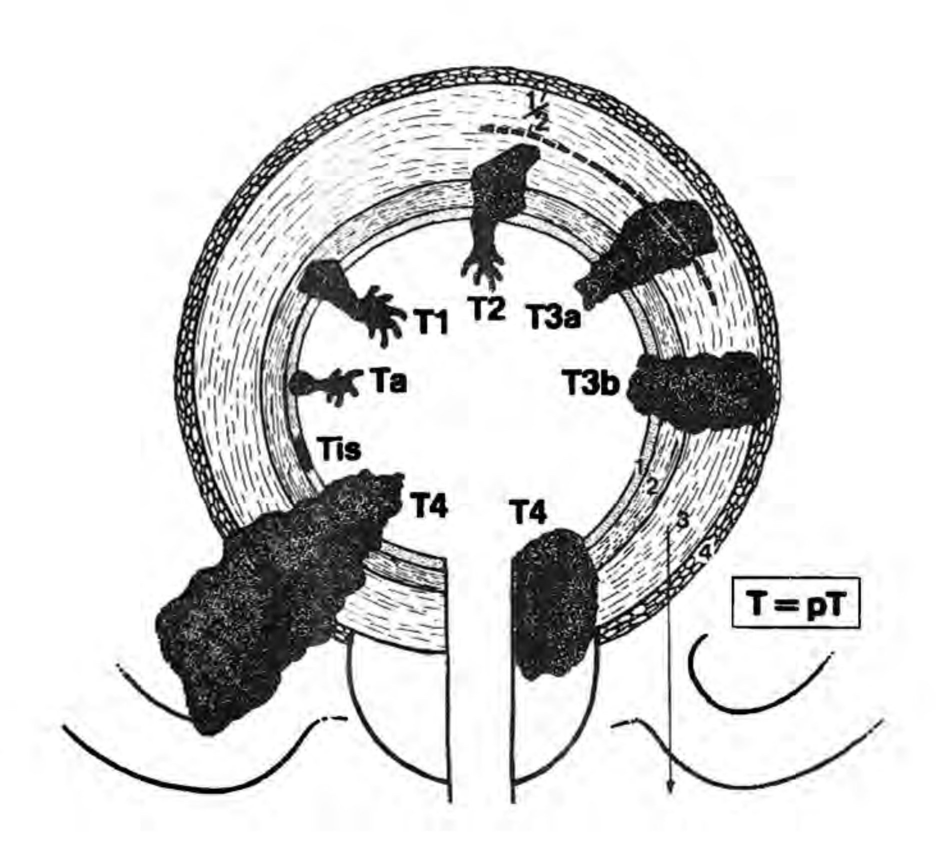
T3 ـ a ـ الورم يجتاح عميقاً الطبقة العضلية **Deep Muscle** .

b ـ الورم يجتاح النسيج الشحمي المحيط بالمثانة أو يجتاح كامل جدار المثانة .

T4 ـ الورم يصيب الأعضاء المجاورة .

a ـ الورم يجتاح البروستات ـ الرحم ـ المهبل .

b ـ الورم يصيب جدار الحوض أو جدار البطن .



شكل رقم ١٩ يبين تصنيف سرطان المثانة وفق نظام الـ T . N . M

معالجة الأورام السطحية Manan gement of superficial (T_2 - T_1 - Tis) Cancer :

إن تدبير الأورام السطحية للمثانة من المواضيع الهامة التي نوقشت في عدة دراسات وتبين أن هناك معدل وسطي لتحول هذه الأورام إلى سرطان غازي invasive يصل حتى ١٠٪ ومعدل الحياة لـ ٥ سنوات لهذه الأورام يصل حتى ٨٦٪ .

يتم اختيار المعالجة المناسبة بناءً على عوامل انذارية هامة منها درجة الخبث النسيجية grade فالأورام العالية الخبث High grade بغض النظر عن تصنيفها تترافق بانذار سيء ومن عوامل الإنذار السيء تعدد البؤر Multicentricity - عدم امكانية استئصال الآفة بشكل تام - الإنتشار الخفي للبروستات واستمرار التعرض للمادة المسرطنة .

المعالجة القياسية للأورام السطحية هي الإستئصال عبر الإحليل Trans Urethral Resection of Bladder Tumor (TURB) مع أو بدون التخثير الكهربي electro cautery — المعالجة الكيميائية بالحقن داخل المثانة - المعالجة المناعية داخل المثانة أو بالمعالجة الضوئية داخل المثانة باستخدام الليزر .

في حال كون الإستئصال الجراحي غير تام فإنه من الشائع إعطاء المعالجة الكيميائية بالحقن داخل المثانة حيث تقلل من حدوث النكس الموضعي وتؤجل من إستئصال المثانة ومن الأدوية التي يمكن إستخدامها thiotepa - Epodyl - Mitomycin c — Adriamycin ولقاح السل BCG ونظراً للإنتشار الواسع للحقن داخل المثانة فإنه من الضروري معرفة الآثار الجانبية لهذه المعالجة فإستخدام دواء thiotepa يمكن أن يترافق بتثبيط نقي العظم بنسبة ١٥ - ٢٠٪ ولابيضاض الدم Leukemia أما دواء Mitomycinc فيترافق بحدوث التهاب المثانة الكيميائي في ٨٠٪ من الحالات ولالتهاب جلد بالتماس contact dermetitis في القضيب والصفن وأحياناً في اليدين بنسبة ٢٠٪ .

حقن لقاح الـ BCG داخل المثانة من أكثر العلاجات فعالية في معالجة الأورام السطحية وأكثر الاختلاطات حدوثاً هو تخريش المثانة (٩٠٪) كما يمكن أن يحدث مايسمى بـ BCGosis وتعالج بإعطاء الايزونيازيد isonia zid .

ويتم حالياً دراسة إعطاء الانترفيرون ألفا داخل المثانة ويمكن إعطاء جرعة عاليـة تصـل حتى ١٠٠ مليون وحدة .

الحالات المنتشرة من السرطانة الموضعة Difusc insitu تعالج باستئصال المثانة لأن أكثر من ٧٠٪ من الحالات تتحول إلى سرطانة غازية invasive .

ـ معالجة السرطانات الغازية للطبقة العضلية Muscle invasive tumors :

نظراً لكون جدار المثانة رقيقاً فإن اجتياح الورم للطبقة العضليـة يمكـن أن يـؤدي لانتشار الورم للأعضاء المجاورة بسهولة ولذلك فإن المعالجـة الأساسية هـي استئصال المثانة الجذري Radical Cystectomy ويشمل استئصال المثانة ـــ البروستات ـ الرحـم ـ البوقين والمبيضين مع تجريف العقـد اللمفاويـة وتحويـل مجرى البـول أمـا دور المعالجـة الشعاعية فلا يزال يثير جدلاً كبيـراً إلا أنـه يمكـن أن تستخدم المعالجـة الشـعاعية قبـل الإستئصال .

الإنذار سيء سواءً بالمعالجة الجراحية أو الشعاعية و لم يتغير الإنذار عند إضافـة المعالجـة الكيميائية الجهازية بإستخدام المشاركات مثل MVAC (ميثوتركسات + فنبلاستين + أدريامايسين + سيسبلاتين) أو المشاركة MVC .

معالجة سرطان المثانة المنتشر mctastatic blodder cancer :

هنـاك عـدة أدويـة فعالـة يمكـن إستخدامها في معالجـة الحـالات المتقدمـة منهـا السيسـبلاتين ـ ميثوتركسـات ـ الأدريامايسـين ـ سيكلوفوسـفاميد ـ فنبلاسـتين ـــ ميتومايسـين ـ فلوروبوراسـيل والـدواء الحديـــث الشـبيه بالميثوتركســات المســمى 10 - deazo amino pterin (10EDAM) تسـتخدم هـذه الأدويـة في مشـاركات دوائيـة مختلفة ومـن المشـاركات الفعالـة نذكـر MVAC والمشـاركة MCV (ميثوتركسـات + سيسبلاتين + فنبلاستين) وترافقت بمعدل إستجابة يتراوح مابين ٥٦ و ٦٩٪ وبالرغم من هذه المعدلات العالية للإستجابة إلا أن الفائدة من المعالجة بالمشاركة لاتزال بحاجـة لكثير من الدراسة .

المعالجة الكيميائية لأورام الأعضاء التناسلية عند الإناث

Chemotherapy of the Female Genital tract

١ - سرطان باطن الرحم Carcinoma of the Endometrium :

من أشيع أورام الأعضاء التناسلية عند النساء وأكثر الأعراض شيوعاً هو النزف الرحمي واضطرابات الطمث ولذلك تشخص معظم الحالات بمراحل مبكرة .

- التشريح المرضي Pathology :

- ٧٠٪ من الحالات تكون من نوع السرطانات الغدية Adenocarinoma
- باقي الحالات تكون من الأنواع التالية :
  - السرطانة الغدية الشائكة الخلايا AdenoSequamous carcinoma
  - adeno canthoma
  - clear cell carcinoma
  - السرطانة المصلية الحليمية papillary scrous carcinoma
- معظم المريضات بدينات ومصابات بارتفاع التوتر الشرياني أو السكري .
- إذا كان الورم محصوراً في الرحم فإن المعالجة المثالثة تكون باستئصال الرحم والملحقات .

- معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة :

أقل من ١٥ ٪ من حالات تشخص بمراحل متقدمة و ٣٠ - ٤٠ ٪ من الحالات المشخصة بمرحلة مبكرة تتعرض للنكس وفي هذه المرحلة تستطب المعالجة الجهازية التي تشمل المعالجة الهرمونية والمعالجة الكيميائية .

أ - المعالجة الهرمونية :

من الواضح والثابت سريرياً أن سرطان باطن الرحم من الأورام المتأثرة بالهرمونات فلقد اتهم الاستروجين كأحد الأسباب ولذلك يستخدم البروجسترون في

المعالجة حيث أشارت التقارير على أن معدل الاستجابة الهرمونية يصل حتى ٣٣ ٪ ويعتمد ذلك على درجة خبث الورم وحالة المستقبلات الهرمونية فالسرطانات جيدة التمايز تميل للاستجابة للمعالجة بالبروجسترون (نسبة ايجابية المستقبلات عالية) من أكثر مركبات البروجسترون استخداماً هو ميدروكسي بروجيسترون (MPA) Medroxyprogesteron Acete والجرعة الدوائية هي ١٥٠ مغ / يومياً ويدرس حالياً بشكل مكثف استخدام التاموكسيفين Tamoxifen في معالجة سرطان باطن الرحم .

ب- المعالجة الكيميائية :

لقد تم دراسة أكثر من ١٨ دواء خلال العقدين الماضيين إلا أن هناك دوائين فقط أثبتا فعالية واضحة في معالجة سرطان باطن الرحم هما الأدرياما يسين والسيسبلاتين ومشتقاته (الكاربوبلاتين) أما دور المشاركات الدوائية فلقد تم تقييمه في عدة دراسات سريرية منها دراسة مجموعة الأورام النسائية (Gyneclogic oncology (GOG Group حيث قارنت هذه الدراسة مابين النظام العلاجي CAF (سيكلوفوسفاميد + أدرياما يسين + فلورويوراسيل) مع الميدروكسي بروجيستيرون والنظام العلاجي MF (ميلفالان + فلورويوراسيل) والميدروكسي بورجيستيرون لوحظ أن النظام العلاجي الأول أكثر فعالية من الثاني حيث ترافق بمعدل استجابة ٩٤ ٪ بينما معدل الاستجابة في الثاني كان ٧٥ ٪ إلا أن النتائج في الدراسات السريرية التالية لم تكن مرضية حيث كان معدل الاستجابة للنظام الأول ٣٨ ٪ مقابل ٣٦ ٪ للنظام العلاجي الثاني .

ويمكن أن نقول بأن الحالات الجيدة التمايز (grade 1 , 2) تعالج بالبروجيستيرون في حال كون المستقبلات الهرمونية ايجابية أما في حال كون المستقبلات سلبية أو في حال فشل المعالجة الهرمونية يمكن استخدام المعالجة الكيميائية وبدواء وحيد مثل الأدرياما يسين .

أما الحالات المتقدمة أو الناكسة فتعالج بالمشاركات الدوائية بالاضافة للمعالجة الهرمونية .

. معالجة المرض المحدود limited dixease :

في المراحل المبكرة للورم (مرحلة أولى وثانية) هناك عدة عوامل تشريحية مرضية تحدد إمكانية حدوث النكس وهي :

١ ـ درجة الخبث النسيجية Histological Grade .

٢ ـ عمق الاصابة في عضلة الرحم .

٣ ـ اصابة الورم لخارج الرحم .

٤ ـ اصابة العقد اللمفاوية .

٥ ـ موجودات الفحص الخلوي للبريتوان .

في حال كون المريضة من الزمرة ذات الخطر المنخفض **lowRisk** (الورم جيد التمايز ـ لايوجد غزو للطبقة العضلية ـ لايوجد عقد لمفاوية مصابة ـ لايوجد امتداد لخارج الرحم الفحص الخلوي للبرويتوان سلبي) فإن معدل الحياة لـ ٥ سنوات بعد العمل الجراحي ٩٠ ٪ ولاتحتاج لأي علاج آخر .

أما في حال وجود واحد أو أكثر من العوامل المذكورة سابقاً فإن المريضة تحتاج لاعطاء المعالجة المتممة Adjuvent therapy وخاصة المعالجة الشعاعية للاقلال من النكس ولكن الدراسات المختلفة لم تثبت أي فائدة من اضافة المعالجة الكيميائية إلى المعالجة الشعاعية ولهذا لايوجد حتى الآن أي دليل علمي على استخدام المعالجة الكيميائية المتممة في المراحل المبكرة من سرطان باطن الرحم .

٢ ـ الغرن الرحمي Uterine Sarcomas :

إن اصابة الرحم بالغرن أقل شيوعاً من الاصابة بسرطان باطن الرحم ويتوافق الغرن بمعدل عالي للنكس (٥٠ ٪) حتى بالمراحل المبكرة كما يميل الغرن للانتقال للبعد ولهذه السببين فإن الغرن مناسب جداً لتطبيق المعالجة الكيميائية ولكن ندرة

الاصابة بهذا المرض جعل الحالات المدروسة محدودة .

ـ الأنواع النسيجية :

أشيع الأنواع حدوثاً ـ ٩٠ ٪) هما :

Mixed Mesodermal sarcoma والغرن العضلي الأملس Leomyosarcoma وأما الأنواع الأقل شيوعاً فهو Endometrial stromal sarcoma والنوعين الأولين هنا الأكثر دراسة من ناحية تأثير المعالجة الكيميائية ولكن استجابتهما للمعالجة مختلفة لذلك سوف يدرس كل نوع على حدة .

ـ معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة :

أ ـ المعالجة بدواء وحيد single agent :

ـ بالنسبة للنوع النسيجي Mixed Mesodermal فهناك ٦ عناصر دوائية تم دراستها ولكن اثنان فقط أثبتا فعالية واضحة وهما السيسبلاتين وifosfamide الذي يعطى بجرعة ١،٥ غ/م٢ يومياً ولمدة ٥ أيام كل ٤ أسابيع ويبدو أنه أكثر الأدوية فعالية حتى هذا اليوم السيسبلاتين cisplatin جرعته مابين ٧٥ ـ ١٠٠مغ / م٢ كل ٣ أسابيع الأدريامايسين كان أقل فعالية وجرعته ٦٠ مغ/ م٢ كل ٣ أسابيع وفي دراسة أخرى كانت جرعته ٧٥ ـ ٩٠ مغ/ م٢ . من الأدوية الأخرى التي درست و لم تظهر أي فعالية نذكر mitoxantrone Etoposide و piperazinedione .

ـ في الغرن العضلي الأملس درست أيضاً ٦ أدوية اكثرها فعالية كان الأدريامايسين (Doxorubicin) والجرعة الدوائية ٦٠ مغ/ م٢ كل ٣ أسابيع دواء الـ ifosfamide كانت فعاليته متوسطة وكذلك الـ Etoposide أما الأدوية التي لم تبدي أي فعالية فكانت السيسبلاتين cisplatin و Mitoxantrone و piperazindione .

ب ـ المشاركات الدوائية Combination chemotherapy :

لم تأخذ الدراسات التي قيمت المشاركات المختلفة بعين الاعتبار أن هناك فرق في الاستجابة مابين الأنواع النسيجية للغرن .

في الدراسة الأولى جرى تقييم الأدريامايسين كدواء وحيد أو مشاركة مع الـ Dtic (Dacarbazine) و لم يلاحظ أي فرق في النتائج .

الدراسة الثانية قيمت استخدام الأدريامايسين بمفردة ومشاركةً مع السيلكوفوسفاميد cyclophosphamide ولوحظ أن هناك فرق بسيط في النتائج مابين الاسلوبين ولذلك فإن مزيد من الدراسات يجب أن تجرى لمعرفة تأثير المشاركة الدوائية ويمكن أن نقول أنه لايوجد دليل يدعم استخدام المشاركة الدوائية في معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة في الوقت الحاضر .

بالنسبة للمراحل المبكرة لايوجد أي دور محدد للمعالجة المتممة بعد الاستئصال الجراحي التام ولذلك فهي غير مستطبة .

٣ ـ سرطان عنق الرحم Carcinooma of the cervix :

المعالجة الأساسية للحالات المبكرة إما الجراحة أو المعالجة الشعاعية أما الحالات التي تتعرض للنكس بعد هذه المعالجة أو الحالات المتقدمة جداً فيمكن أن تعالج بالأدوية الكيميائية على أمل السيطرة على المرضى .

بعض الاعتبارات العامة :

إن دور المعالجة الكيميائية في سرطان عنق الرحم محدودة لعدة أسباب :

١ ـ النجاح الكبير للمعالجة الجراحية أو الشعاعية في احالات المبكرة وكذلك ازدياد الحالات المشخصة باكراً باجراء اللطاخة « pap test » وبالتالي ازدياد معدل الشفاء ونقص عدد الحالات المرشحة للمعالجة الكيميائية .

٢ ـ إن معظم حالات النكس تكون في الحوض وضمن مساحة المعالجة الشعاعية وبالتالي فإن ايصال الدواء للورم يكون صعباً لسوء التروية الدموية بعد المعالجة الشعاعية .

٣ ـ المعالجة الشعاعية على الحوض تجعل من نقي العظم أقل تحملاً للمعالجة الكيميائية.

٤ ـ النكس الحوضي أو السرطان المتقدم عادةً مايترافق مع انضغاط الحالب والفشل الكلوي وهذا يمنع استخدام بعض الأدوية ذات السمية الكلوية .

وبالرغم من كل هذه الصعوبات إلا أن الابحاث التي تتناول دور المعالجة الكيميائية كانت كثيرة وخاصة بعد عام ١٩٧٦ وتركزت هذه الدراسات على معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة غير القابلة للمعالجة بواسطة الجراحة أ و الأشعة كما ركزت بعض الدرسات على دور المعالجة الكيميائية كمحسس للمعالجة الشعاعية . Radiosensitizer

ـ معالجة الحالات المتقدمة او الناكسة Advanced recurrent Disease :

أ ـ المعالجة بدواء وحيد للسرطانة شائكة الخلايا Single agent :

تشكل السرطانة الشائكة الخلايا ٨٠ ٪ من الحالات ولقد تم دراسة أكثر من ٣٨ دواء لتقييم تأثيرها على السرطانة شائكة الخلايا في الحالات المتقدمة أو الناكسة .

وعلى الرغم من أن معظم هذه الأدوية لها بعض التأثير إلا أن ثلاثة فقط منها لها تأثير عالي نسبياً .

أول هذه الأدوية هو السيسبلاتين « cisplatin » حيث تم دراسته بشكل مكثف كدواء وحيد ومعدل الاستجابة لهذا الدواء كان ٢٣ ٪ والدواء الثاني هو الافوسفاميد ifosfamide ومعدل الاستجابة يصل حتى ٢٩ ٪ والدواء الثالث هو dibromodulcitol ومعدل الاستجابة ٢٩ ٪ ومن الأدوية الأخرى ذات التأثير المتوسط نذكر : سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ـ كلور أمبيوسيل chlorambucil الميلفالان Melphalan ــ كاربوبلاتين carboplatin ــ أدريامايسين ــ الفلوروبورايسيل 5-Fu المثيوتركسات ــ الفنكرستين Vincristien و tineposide (VM26) ــ فنبلاستين والفنديسين vandisinie والجهود العلمية مستمرة لايجاد أدوية أخرى ذات فعالية عالية ولايجاد المشاركات الدوائية الفعالة والتي تزيد من معدل الحياة ومن هذه المشاركات

النظام العلاجي PF (سيسبلاتين + فلورويوراسيل) حيث لوحظ أن معل الاستجابة لايتجاوز الـ ٢٢ ٪ وهي نفس معدل الاستجابة للسيسبلاتين لوحده ويمكن أن نقول باختصار أنه لايوجد في الوقت الحاضر أي دليل على أن المعالجة بالمشاركات الدوائية أكثر فعالية من اعطاء دواء وحيد ويتم حديثاً مقارنة اعطاء السيسبلاتين بمفردة أو مشاركة مع دواء الافوسفاميد ifosfamide أو مع Dibromodulcitol .

ب ـ المعالجة لسرطان عنق الرحم غير شائكة الخلايا nonsquamous cell Carcinoma:

وتشمل هذه السرطانات الغدية Adeno Carcinoma والسرطانة الغدية الشائكة الخلايا Adenoosquamous cell carcimoma ولقد تم دراسة أكثرمن ١٠ أدوية ثلاثة منها أبدت تأثير متوسط وهي السيسلاتين ifosfamide و piperazinedione دون وجود أي تقارير حول المشاركة الدوائية لمعالجة هذه الحالات .

ـ معالجة الحالات المتقدمة موضعياً locally advanced Disease :

الدور الهام الآخر للمعالجة الكيميائية هو استخدام المشاركة الدوائية مع المعالجة الشعاعية في الحالات المتقدمة موضعياً (st Π وحتى st IV . A) .

واعتماداً على التجارب التي اجريت على الحيوانات لوحظ أن الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea يقوي من تأثير المعالجة الشعاعية وفي عام ١٩٧٠ أجريت دراسة على اعطاء الهيدروكسي يوريا أثناء المعالجة الشعاعية للمراحل المتقدمة أو اعطاء دواء Misonidazol مع المعاجلة الشعاعية والهدف من هذه المشاركة هو زيادة حساسية الخلية الورمية للأشعة .

٤ ـ أورام المبيض البشروية : Epithelial carcinoma of the ovary :

و تشكل ٨٥ ٪ من سرطانات المبيض وهي ثالث أشيع السرطانات التي تصيب الجهاز التناسلي الانثوي . تميل هذه الأورام للانتشار عن طريق البريتوان بالانزراع المباشر Directimp lantation وعادة ماتشخص هذه الأورام بمراحل متقدمة ولذلك فإن المعالجة الجهازية هي المعالجة الأساسية لهذه الأورام وحجم البقايا الورمية بعد الجراحة

هو الذي يحدد الاستجابة للمعالجة الكيميائية ومعدل الحياة كما أن هناك عوامل أخرى تأثير على الانذار مثل سن المريضة ـ درجة تمايز الورم والنوع النسيجي .

T.N.M	FIGO	الورم وامتداده
TX		الورم لايمكن تقييمه
TO		لايوجد ورم بدئي
T1	StI	الورك محدود في المبيض
Tia	StIA	الورم محدود في مبيض واحد المحفظة
		سليمة ـ لايوجد ورم على سطح المبيض
Tib	StIB	الورم محدود في المبيضين ـ المحفظة
Tic	StIc	الورم محدود في مبيض أو مبيضين مع أي من الموجودات التالية : المحفظة ممزقة ـ الورم موجود على سطح المبيض ـ خلايا ورمية في الحبن أو غسالة البراتيوان .
T2	StII	الورم يشمل مبيض أو مبيضين مع نقائل حوضية
T2a	StIIA	الورم يصيب الرحم أو قناة فالوب
Tab	StIIB	الامتداد لأعضاء حوضية أخرى
T2c	StIIc	B+A مع وجود خلايا ورمية في الحبن
T3 أو N1	StIII	الورم يصيب مبيض أو مبيضين مع نقائل بروپتوانية خارج الحوض أو اصابة عقدية .
T3a	StIIIA	نقائل خارج مجهرية خارج الحوض
T3b	StIIIB	نقائل بريتوانية خارج الحوض قطرها ٢ سم أو أقل .
T3c	StIIIc	نقائل برتوانية خارج الحوض قطرها أكبر من ٢سم أو اصابة عقدية .
M1	StIV	نقائل بعيدة (ماعدا البريتوان)
		ملاحظة : النقائل للمحفظة الكبدية stII انصباب الجنب الورمي StIV .

جدول رقم (٧) يبين تصنيف أورام المبيض وفق T . N . M . وتصنيف (FIGO)

- معالجة الحالات المتقدمة أو الناكسة Advanced or recurrent Disase :

كما ذكرنا سابقاً معظم الحالات تشخص بمراحل متقدمة أو تكون ناكسة تدبير هذه الحالات يبدأ بفتح البطن الاستقصائي exploratory laparotomy مع المحاولة لاستئصال القسم الأعظم من الورم وبعد اتمام العمل الجراحي يمكن أن نصنف المريضات من ناحية الانذار إلى مجموعتين :

- مرحلة ثالثة st III مع بقايا ورمية قليلة (لايوجد أي عقيدة أكبر من ٢ سم) .
- مرحلة ثالثة st III مع بقايا ورمية كبيرة (عقيدة أكبر من ٢ سم) .

ثم بعد ذلك تبدأ المعالجة الجهازية التي تشمل :

١ً - المعالجة بدواء وحيد single agent :

هناك العديد من الأدوية الكيمائية ودوائين من أدوية المعالجة الحيوية ومن الأدوية الهرمونية فعالة ضد الأورام البشروية للمبيض أهم هذه الأدوية وأكثرها اختباراً في الدراسات السريرية هو السيسبلاتين وله فعالية واضحة ومحددة عند غير المعالجات سابقاً وعند المريضات المتعرضات للنكس بعد المعالجة السابقة بالعناصر المقلونة الكاربوبلاتين المشتق الثاني لمركبات الـ platinuim ولكن بسمية أقل على الكلية يتمتع أيضاً بنفس فعالية السيسبلاتين بالنسبة لأورام المبيض .

إن الاستجابة لهذين الدوائين مرتبط بعد عوامل :

١ - حجم البقايا الورمية بعد فتح البطن .

٢ - الجرعة وطريقة اعطاء الدواء .

٣ - المعالجة السابقة بالأدوية الكيمائية ووجود المقاومة الدوائية وفيما يتعلق بالعامل الأخير هناك ثلاثة أدوية يمكن استخدامها عند حدوث المقاومة للسيسبلاتين وهي التاكسول (Taxol) الافوسفاميد Ifosfamide و Hexamethymelamine .

- التاكسول Taxol :

ويعمل على تقوية عملية Tubulınpolymerization وبالتالي تشكل حزم من

الأنابيب الدقيقة في الخلية microtubulc bundlcs ولقد أثبت هذا الدواء فعالية واضحة عند المريضات المعالجات سابقاً بالسيسبلاتين أو بالمشاركات الحاوية عليه بالرغم من آثاره الجانبية (تثبيط نقي العظ - فرط الحساسية - اضطرابات في نظم القلب) .

إن حدوث الصدمة التأقية بشكل متكرر عند استخدام الدواء خلال التجارب الأولية أدى إلى استخدام الستروئيدات وقافلات المستقبلات H1 و H2 قبل اعطاء الدواء أما بالنسبة لتثبيط نقي العظم فعادةً مايكون شديدً ولكن لفترة قصيرة .

- Hexamcthylmelamine (Hexa lcn) :

آلية عمله غير معروفة وله فعالية جيدة عند المريضات غير المعالجات سابقاً وعند المريضات المتعرضات للنكس بعد المعالجة السابقة وأهم آثاره الجانبية هي الآثار المعوية (غثيان ، اقياء) .

- الافوسفاميد ifosfamide :

وهو من المركبات الشبيهة بالسيلكوفوسفاميد وله فعالية واضحة على سرطان المبيض وأهم آثاره الجانبية هي تثبيط نقي العظم والسمية على المثانة التي قد تكون شديدة لذلك يعطى دواء الـ mesna بشكل وقائي ومن الآثار الأخرى السمية على الجهاز العصبي المركزي عند الأشخاص المعالجين سابقاً بالسيسبلاتين وعند اعطاء جرعة عالية دفعة واحدة .

٢ - المعالجة بالمشاركة الدوائية Combination chemotherapy :

هناك العديد من الدراسات السريرية التي تتناول المعالجة بالمشاركات الدوائية إلا أن ثلاثة منها يمكن أن تعطي المعالجة القياسية . أول هذه الدراسات هي دراسة المشاركة مابين الميلفالان melphalan مع Hexamthylmelamine ومقارنة هذه المشاركة مع الميلفالان كدواء وحيد أو مع المشاركة AC (أدرياميسين + سيكلوفوسفاميد) ولوحظ أن المشاركة AC تعطي نتائج أفضل من حيث معدل الاستجابة التامة complet Response ولذلك تم اختيار المشاركة AC كنظام علاجي لمجموعة المراقبة

control في الدراسة الثانية التي تم فيها المقارنة مابين المشاركةCAP (سيلكو فوسفاميد + أدريامايسين + سيسبلاتين) والمشاركة AC ولوحظ أن المشاركة CAP لها نتائج أفضل من ناحية معدل الاستجابة التامة ومعدل الحياة . الدراسة الثالثة وهي الهامة وتمت على المريضات المصنفات بالمرحلة الثالثة مع بقايا ورمية قليلة (أصغر من ١ سم) وتم فيها مقارنة المشاركة CAP مع المشاركة مابين السيسبلاتين والسيكلوفوسفاميد و لم يلاحظ أي فرق هام من ناحية الاستجابة ومعدل الحياة وبين المشاركتين هذه الدراسات الثلاثة اكدت على أن المشاركة القياسية هي المشاركة مابين السيسبلاتين والسيكلوفوسفاميد في معالجة سرطان المبيض المتقدم أو الناكس .

بالنسبة للجرعات الدوائية المستخدمة :

السيسبلاتين : وتتراوح مابين ٥٠ مغ / م٢ كل ٣ أسابيع و ٢٠٠مغ / م٢ كل ٤ أسابيع

السيكلوفوسفاميد : ١٠٠٠ مغ/ م٢ كل ٣ ـ ٤ أسابيع

يمكن اعطاء الكاربوبلاتين بدلاً عن السيسبلاتين دون أن يتغير التأثير العلاجي والنتائج إلا أن الكاربوبلاتين أقل سمية على الكلية والاعصاب

ـ الابحاث الحالية وتوجهاتها :

يتم حالياً دراسة المشاركة مابين أدوية كيميائية ليس بينها مقاومة مشتركة - non Cross - Resistant drugs مثل التاكسول ـ الافوسفاميد ودواء الـ Hexamethyl melamine

كما يتم المقارنة مابين مشاركة التاكسول بجرعة ١٣٥مغ /م٢ مع السيسبلاتين بجرعة ٧٥مغ /م٢ والمشاركة النظامية مابين السيكلوسفاميد والسيسبلاتين .

ويتم أيضاً المقارنة مابين مشاركة الأدوية التالية Hexamethyl melamine + سيكلوفوسفاميد + أدريامايسين + سيسبلاتين والمشاركة CAP ولوحظ أن المشاركة الأولى أكثر فائدة من ناحية معدل الحياة .

- **المعالجة الكيميائية داخل البريتوان introperitoneal therapy :**

وهي طريقة تبدو منطقة لمعالجة سرطان المبيض المعروف بانشاره بشكل أساسي عبر البرتيوان وأثبتت فعالية جيدة عند المريضات المعالجات سابقاً عند كون الورم لديهن صغيراً ومن الأدوية المستخدمة في هذه الطريقة السيسبلاتين والكاربوبلاتين .

- **معالجة الورم بمراحله المبكرة limted disease**

عند كون المرض بمرحلة محدودة (مرحلة أولى وثانية) وغالباً ماتشخص هذه المراحل صدفة عند فتح البطن لسبب آخر .

المعالجة تبدأ بوضع تصنيف دقيق عن طريق فتح البطن الاستقصائي للتأكد من وجود الاصابة المجهرية للبريتوان والمعالجة الجراحية تكون باستئصال المبيضين مع الرحم والثرب .

ويمكن أن نقسم المريضات الى مجموعتين اعتماداً على العوامل الانذارية التالية :

درجة الخبث النسيجية - تمزق المحفظة - ايجابية الفحص الخلوي للبرتيوان - أصابة سطح المبيض - الخبث والامتداد خارج المبيض .

وجود أحد هذه العوامل يصنف المريضة في المجموعة ذات الخطر العالي **High Risk** وعند هذه المجموعة تعطى المعالجة الكيميائية المتممة **Adjuvent chemotherapy** ويمكن استخدام دواء وحيد « **Melphalan** » وحديثاً يتم تقييم استخدام المشاركات الحاوية على السيسبلاتين ومقارنتها مع حقن دواء **Clromic phosphate** داخل البريتوان .

بالنسبة للمجموعة ذات الخطر المنخفض **low Risk** فهي لاتحتاج لأي معالجة أخرى بعد الاستئصال الجراحي .

٥ - أورام الخلايا المولدة في المبيض : Germ cell tumors of ovary :

تشكل ١٠ ٪ من سرطانات المبيض ويمكن أن نصنفها نسيجياً وفقاً لما يلي :

١ - الورم الانتاشي **dysgerminoma** .

٢ - المسخوم **teratoma** .

أ ـ غير ناضجة immature .

ب ـ ناضجة mature

جـ ـ وحيد البشرة monodermal

٣ ـ Endodermal sinus tumor

٤ ـ السرطانة الجنينية Embryonal carcinoma .

٥ ـ السرطانة المشيمية chorio corcinoma .

٦ ـ أورام مختلطة الخلايا Mixed cell tumors .

٧ ـ Polyembryoma .

إن تدبير هذه الأورام يبدأ بفتح البطن الاستقصائي exploratory labaratomy لتحديد درجة انتشار الورم واستئصال مايمكن استئصاله من الورم والخطوة التالية من العلاج تعتمد على النوع النسيجي وعلى موجودات فتح البطن ويمكن أن تكون المريضة من إحدى المجموعتين الأولى ويكون الورم فيها مصنفاً في المرحلة الأولى وحتى المرحلة الثالثة الا انه قابل للاستئصال بشكل تام والثانية يكون الورم فيها في المرحلة الثالثة والرابعة وغير قابل للاستئصال التام .

ـ المرحلة الأولى وحتى الثالثة القابلة للاستئال التام stI - st III completel Resected :

بعد الاستئصال التام وعند كون الورم نسيجياً من النوع non dysgerminoma (سرطانة جنينية ـ مسخوم ، السرطانة المشيمية) فإن نسبة النكس عالية لذلك تعطى المعالجة الكيميائية المتممة للاقلال من نسبة النكس ولتحسين معدل الحياة ومن المشاركات الدوائية المستخدمة النظام العلاجي VAC (فنكرستين ١،٥ مغ/ م٢ كل اسبوعين × ١٢ مرة + اكتينومايسين ـ د ٣٥٠ ميكورغرام /م٢ وريدي يوميا × ٥ أيام كل ٤ أسابيع × ٦ جرعات + سيكلوفوسفاميد ١٥٠مغ /م٢ يومياً × ٥ أيام كل ٤ أسابيع × ٦ جرعات .

أو المشاركة BEP (بليومايسين ٢٠ وحدة / م٢ جرعة قصوى ٣٠ وحدة) أسبوعياً لمدة ٩ أسابيع + Etoposide (VP16) ١٠٠ مغ/م٢ يومياً × ٥ أيام كل ٣ أسابيع × ٣ جرعات + سيسبلاتين ٢٠ مغ/م٢ يومياً × ٥ أيام كل ٣ أسابيع × ٣ جرعات ولوحظ أن معدل النكس انخفض كثيراً بعد اعطاء هذه المعالجة لذلك يمكن أن نقول أن المعالجة القياسية لهذه المجموعة هي المشاركة BEP وتعطى بعد الاستئصال التام ولثلاث اشواط .

ـ المرحلة الثالثة والرابعة غير القابلة للاستئصال التام st III incompletly Resected and st IV .

في الحالات المتقدمة أو الناكسة هناك نظامين علاجيين لهما فعالية واضحة ومثبتة الأول هو النظام العلاجي VAC والثاني النظام العلاجي PVB (سيسبلاتين + فنبلاستين Vinblasttine _ بليومايسين) .

وعلى الرغم من فعالية كلا النظامين إلا أن المشاركات الحاوية على السيسبلاتين أكثر فعالية وتترافق بمعدل استجابة أعلى ومعدل حياة أفضل ويتم حالياً تقييم المشاركة BEP .

ـ الواسمات الورمية tumor Markers :

كما هو الحال في سرطانات الخصية فإن أورام الخلايا المولدة في المبيض تنتج في معظم الحالات الواسمات الورمية ألفا فيتوبروتين AFP و B ـ HCG وقد يرتفع الاخير أحياناً في الورم الانتاشي . هذه الواسمات ضرورية لتقييم المعالجة الكيميائية ولمتابعة الحالات الهاجعة ولتشخيص النكس مبكراً .

الرحى العذارية والسرطانية المشيمية Gestational Trophoblastic Disease :

العلاج الأساسي في هذه الحالات هو المعالجة الكيميائية ويمكن أن يحدث الشفاء بواسطتها حتى في المراحل المتقدمة .

- بعض المفاهيم العامة :

ارتفاع الواسمة B- HCG بعد تجريف الرحم لاصابته بالرحى العذارية Hydotidiform mole أو بعد الولادة الطبيعية يجب أن يثير الاشتباه بالسرطانة المشيمية حيث تكون ٥٠ ٪ من الحالات بعد الرحى العذارية و٢٥ ٪ بعد الاسقاط و٢٥ ٪ بعد الحمل الطبيعي .

بالنسبة للمعالجة الكيميائية يجب أن نميز مجموعتين من المريضات المجموعة ذات الخطر العالي High Risk وتتميز بوجود احدى العوامل التالية :

١ - B - HCG أكثر من ١٠٠،٠٠٠ وحدة في بول ٢٤ ساعة أو أكثر من ٤٠،٠٠٠ وحدة /مل في مصل الدم .

٢ - بدء العلاج بعد ٤ اشهر من تشخيص المرض

٣ - وجود نقائل الى غير المهبل والرئة

٤ - وجود معالجة كيميائية سابقة غير ناجحة .

أما باقي المريضات وفي حال غياب العوامل السابقة يكن من المجموعة ذات الخطر المنخفض low Risk

ويمكن أن نذكر التصنيف السريري لهذا المرض :

لمرحلة الأولى stI : المرض محدود بالرحم (المرض غير المنتشر)

المرحلة الثانيةstII : وجود نقائل حوضية أو مهبلية

المرحلة الثالثة stIII : نقائل رئوية

المرحلة الرابعة stIV / نقائل بعيدة (غير الرئة والحوضية)

- معالجة المرحلة الأولى (المرض غير المنتشر) st I (non Metastatic disease وتعتمد المعالجة على رغبة المريضة في المحافظة على وظيفة الانجاب وفي حال غياب هذه الرغبة فإن المعالجة باستئصال الرحم .

عند وجود الرغبة في المحافظة على الانجاب أو في حال استئصال الرحم في السابق

فإن المعالجة تكون بالمعالجة الكيميائية واستخدام دواء وحيد Single agent وأكثر الأدوية استخداماً هي الاكيتنومايسين د والميثوتركسات .

- Actinomy cin D (الاكينتومايسين د) يعطي بطريقتين الأولى كل أسبوعين بجرعة ١٠ - ١٣ ميكروغرام / كغ يوميا × ٥ أيام والطريقة الثانية هي جرعة وحيدة ١،٢٥ مغ/م٢ كل اسبوعين .

- الميثوتركسات Methotrexate يعطى بطريقتين أيضاً

الأولى ٠،٤ مغ/كغ يوميا × ٥ أيام كل أسبوعين

الثانية : ٠،١ مغ/كغ في الايام ١ و ٣ و ٥ و ٧ يتبع ذلك اعطاء دواء leucovorin بجرعة ٠،١ مغ/كغ في الايام ٢ و ٤و ٦ و٨ تكرر كل ١٧ - ١٨ يوم

ويتم حديثاً اعطائه بجرعة ٣٠ - ٥٠ مغ/م٢ اسبوعيا

معدل الشفاء يصل حتى ٨٥ ٪ و أحياناً ٩٠٪ .

في حال استمرار ارتفاع B - HCG فإن المعالجة يجب أن تغير باستخدام دواء آخر أو استئصال الرحم ونادراً ماتعطى المشاركات الدوائية المستخدمة في علاج المراحل المتقدمة .

- معالجة المرض المنتشر ذو الخطر المنخفض : metastatic disease at lowRisk

والمعالجة هي نفسها للمجموعة السابقة أي باستخدام دواء وحيد إلا أن ٥٠٪ من الحالات سوف تحدث المقاومة للمعالجة وفي هذه الحالة يعطى الدواء البديل و١٠ - ١٥٪ من الحالات تفشل المعالجة بكلا الدوائين مما يستدعي اعطاء المشاركات الدوائية مع أو بدون الاستئصال الجراحي وفي هذه المعالجة يصل معدل الشفاء إلى ١٠٠٪ .

- معالجة المرض المنتشر ذو الخطر العالي metastatic disease at High Risk

المعالجة في هذه الحالة تكون باعطاء المشاركات الدوائية التي تترافق مع معدل شفاء يصل حتى ٨٠٪ أشهر هذه المشاركات MAC (ميثوتركسات + اكيتنومايسين

د + سيكلوفوسـفاميد) والمشـاركة CHAMOMA والمشـاركة EMA-CO في حـال استمرار الورم رغم المعالجات السابقة فإن المعالجة تكون بالمشـاركات الحاوية على السيسبلاتين والـ Etoposide إذا كانت المعالجات السـابقة غير حاوية عليهما وتكون النتائج أفضل باستخدام هذه المشاركات . النقائل الدماغية يمكن أن تعالج بزيادة المقدار العلاجي للميتوتركسات تدريجياً ولايزال دور المعالجة الشعاعية على كامل الدماغ غير واضح .

أورام العظم والنسج الرخوة

Sarcomas of Bone and soft tissue

تشكل ١٪ من أورام البالغين و١٥٪ من أورام الأطفال

ـ الأسباب : Etiology :

ـ ٥ ٪ من حالات الغرن تترافق بقصة تشعيع سابقة (عادةً منذ ٤ ـ ٢٠ سنة) وأكثر الأنواع ترافقاً مع المعالجة الشعاعية هو الغرن العظمي **osteosarcoma** بالرغم من تسجيل حالات من الأنواع **mixed mesodermal** و **Mcsothelioma** .

ـ التعرض لبعض المواد الكيميائية قد يزيد من معدل الإصابة بالغرن مثل العوامل المقلونة **alkylating agents** المستخدمة في معالجة بعض الأورام التي تصيب الأطفال .

التعرض للإمينت (Asbestos) يمكن أن يسبب الميزونيليوما .

التعرض لمركب كلور البوليفينيل **polyvinyl chloride** (صناعة البلاستيك) والتعرض لمركبات الحديد يمكن أن يترافقان بالاصابة بالغرن الوعائي **angiosarcoma** .

ـ الأدوية المثبطة للمناعة **immunosupprissiv drugs** (في حالة زرع الأعضاء) قد تترافق مع الاصابة بغرن كابوزي **Kaposi's Sarcoma** .

ـ بعض الحالات الوراثية : الاصابة بورم الأرومة الشبكية **Retioblastoma** وداء الأورام الليفية العصبية **Neuro Fibro matosis** قد تترافق بالاصابة بالغرن بنسبة ٧ ـ ١٠ ٪ .

ـ يمكن أن تصاب الندبة الناجمة عن الرض أو الحرق بالغرن الليفي بعد ٣٠ سنة أو أكثر .

ـ أورام العظم والغضاريف : Sarcomas of Bon and cartilage :

١ ـ الغرن العظمي **osteosarcoma** :

أشيع الأنواع التي تصيب العظم نسبة اصابة الذكور الى الإناث ١،٥ /٢،١ هناك ذروتين للاصابة الأولى في العقد الثاني والثالث والثانية في العقد السادس من العمر .

ينشأ الغرن العظمي من صفيحة النمو growth plate في العظام الطويلة عند المراهقين أما عند الكهول فإن الغرن ينشأ من العظام المشععة سابقاً أو تنشأ من ورم عظمي سليم موجود سابقاً (داء باجت - الورم العظمي الغضروفي osteocondroma)

- يمكن أن يصاب العاملون في طلاء أقراص الساعات بالراديوم بالغرن العظمي إلا أن هذه الحالات قلت بشكل كبير بعد اتخاذ كافة الاحتياطات .

- **التشخيص** : يعتبر التصوير الطبقي المبرمج (C. T Scan) لمكان الآفة وللرئتين من وسائل التشخيص الهامة (الرئة أكثر الأماكن اصابة بالنقائل البعيدة) ويمكن اجراء الصور الشعاعية البسيطة للطرف المصاب وقد يكشف ومضان العظام Bone scan عن وجود عدة بؤر للاصابة .

ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في مصل الدم له أهمية انذارية .

- المعالجة الكيميائية المتممة Adjuvent chemotherapy :

إن معدل الحياة بدون نكس لـ ٥ سنوات « Diseasc Free Survival » بعد المعالجة الجراحية لوحدها ٢٠٪ ويرتفع هذه المعدل إلى ٥٠ ـ ٨٠٪ عند اعطاء المعالجة الكميائية المتممة إلا أن المشاركة المثالية والطريقة المفضلة لاتزال غير محددة مع العلم أن احدى الدراسات أثبتت أن الجرعة العالية من المثيوتركسات أفضل من الجرعة الاعتيادية أما دور الأدوية التالية : سيكلوفوسفاميد - بليومايسين - والأكتينومايسين د لايزال غير واضح .

المعالجة المتممة قبل العمل الجراحي Neoadjuvent chemo therapy لها عدة ميزات نظرية منها :

- أن المعالجة الجهازية المبكرة قد تكون أكثر فعالية في القضاء على النقائل المجهرية .
- الاستجابة للمعالجة الكيمائية يمكن معايرتها قبل العمل الجراحي (بملاحظة تراجع الورم) وبالتالي يمكن أن نعدل من النظام العلاجي أذا كانت الاستجابة غيركافية .
- في حال وجود تموت في الورم بنسبة ٩٠ ٪ بعد استئصاله فإن معدل الحياة يكون

أفضل أما عند كون التموت أقل من ٩٠٪ فإنه يمكن تعديل المشاركة الدوائية التي استخدمت قبل العمل الجراحي وبالتالي تحسين معدل الحياة .

- يمكن المحافظة على الطرف باستخدام المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي .

- المعالجة الجراحية surgical treatement :

وتكون إما بالبتر أو الجراحة المحافظة على الطرف ويتم في هذه الحالة استئصال واسع للآفة (مع حدود آمان كبيرة) أما في حال وجود اصابة للنسج الرخوة أو للأعصاب والأوعية فإنه يستطب البتر في هذه الحالة وكذلك الاصابات التي تنشأ من أماكن مشععة سابقاً أو الناجمة عن داء باجت .

الجراحة مع الحفاظ على الطرف أكثر نجاحاً في الأطراف العلوية وعادةً مايتم المحافظة على وظيفة الطرف بنسبة ٦٠ ـ ٧٥٪ النكس الموضعي يعالج بالبتر .

- الغرن العظمي المنتشر Metastatic osteosarcoma :

النكس شائع الحدوث وبشكل مبكر (خلال ٢ سنة من انتهاء المعالجة الأساسية) وأهم عوامل الانذار هي درجة الخبث النسيجية (grade) واحتياح الورم لقشر العظم واصابة النسج الرخوة المحيطة بالعظم .

أكثر الأماكن اصابة بالنقائل البعيدة هي الرئتين وبشكل أقل العظام . المعالجة الكيميائية بالمشاركة مع الجراحة هي العلاج المفضل لاصابة الرئة بالنقائل وخاصةً إذا كانت قليلة (٣ ـ ٥ عقيدات) ويمكن أن يحدث الشفاء بنسبة ٢٠ إلى ٤٠٪ أما معدل الحياة دون نكس فيصل حتى ١٢ شهر أو أكثر .

غالباً مايحدث النكس عند المرضى المعالجين كيميائياً كمعالجة متممة ويمكن أن يكرر نفس الأنظمة العلاجية المستخدمة سابقاً إذا حدث النكس خلال ٦ أشهر من آخر شوط علاجي .

أما الأدوية الفعالة في علاج الغرن العظمي المنتشر إذا استخدمت كدواء وحيد منها:

- الأدرياميسين Adrimycin وبجرعة ٦٠ ـ ٩٠ مغ/م٢ معدل الاستجابة (٢١٪)

- المثيوتركسات Methotrexate بجرعة ٣ - ١٢غ /م٢ + Leucovorin (معدل الاستجابة ٣٠ - ٤٠٪)

- ifosfamide ٥ ـــ ١٠ غ/م٢ + دواء Mesna) معدل الاستجابة ٢٥٪)

من الأدوية الأخرى : سيكلوفوسفاميد - Dtic - الميلفالان وهم معدل استجابة ١٥ ٪

٢ - غرن ايونغ :Ewing's Sarcoma

يشكل ١٠ - ١٤٪ من أورام العظم البدئية الخبيثة عند البيض أما عند السود فهو نادر جداً .

ذروة الاصابة تتراوح مابين ١٠ و ٢٥ سنة . نسبة اصابة الذكور إلى الاناث ٢/١ .

يمكن أن يراجع المريض بترفع حروري - ضعف عام ـــ نقص وزن ـــ آلام عظمية مع وجود كتلة سريعة الزيادة في الحجم وقد تترافق هذه الأعراض مع ارتفاع الكريات البيض وسرعة التثفل ESR .

الفخذ هو أكثر الاماكن اصابة ٢٧٪ يليه الحوض ١٨٪ الشظيه والظنبوب ١٧٪

ثلث الحالات تراجع مع وجود النقائل وخاصة للرئتين ـــ عظام ونقي العظم ويمكن أن نقول أن المرض يكون جهازياً عند وضع التشخيص وإن لم تظهر هذه النقائل بالاستقصاءات المختلفة .

المعالجة تكون بالمشاركات الدوائية مثل CAV (سيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + فنكرستين) ثم تعطى المعالجة الشعاعية على كامل العظم المصاب (٦٠ غري) ويمكن استخدام دواء ifosfamide بدلاً عن السيلكوفوسفاميد .

أما الجرعة وطريقة اعطاء الدواء فتختلف من دراسة يعطى الأخرى ففي احدى الدراسات يعطي الفنكرستين بجرعة ١،٥ مغ/م٢ أسبوعياً لمدة ٦ أسابيع ثم راحة أسبوعين ويعطي لـ ٦ أسابيع أخرى ويعطى الأكتينومايسين د بجرعة ٠،٠١٥مغ/كغ يومياً ولمدة ٣ أيام يكرر كل ٣ أسابيع ثم تعطى المعالجة الشعاعية بعد الجرعة الرابعة .

يتناسب معدل الحياة عكسياً مع السن كما أن اصابة الحوض والعضد والأضلاع تترافق بانذار سيء ومن عوامل سوء الانذار الاخرى ارتفاع LDH في المصـل واصابة النسج الرخوة .

٣ً- الغرن الغضروفي Chondrosarcoma :

ثاني أشيع غرن يصيب العظـام ويشـكل ١٧ ـ ٢٢٪ مـن أورام العظـم البدئيـة الخبيثة نادراً ماينشأ عن النسج الرخوة ويمكن أن يصيب العظـام الطبيعيـة أو ينشـأ مـن آفة عظيمية سليمة مثل Enchondroma وقد ينشأ من عظام مشععة سابقاً أو مـن عظـام مصابة بداء باجت .

يزداد معـدل الاصابـة بـالغرن الغضـروفي بازديـاد العمـر وأكـثر الامـاكن اصابـة الحوض (٣١٪) ـ الفخذ (٢١ ٪) ـ الكتف (٣١ ٪) ـ الوجـه ٩٪ والاضـلاع ٩٪ . وقد تكون الآفة غيرمؤلمة ويكون الألم بسبب الزيادة السريعة بحجم الكتلة الغرن الغضروفي مقاوم للمعالجة الشعاعية والكيميائية ويميل للنكس الموضعي لذلك يجـب أن يستأصل بشكل واسع عند وضع التشخيص .

٤ً- الورم العظمي ذو الخلايا العرطلة Giant cell tumor of Bone (osteoclastoma)

ويشكل ٥ ٪ من أورام العظم البدئية وذروة الاصابة في العقد الثالث من العمر إلا أنه يمكن أن يصيب الأعمار من ٥ وحتى ٧٣ سنة ٥٠٪ من الحالات تتوضع حـول الركبة (نهاية عظم الفخذ ـ الرضفة patella الشظية والظنبوب) .

٥٥٪ من المرضى نساء

عادةً مايتعرض المريـض لعـدة عمليـات جراحيـة يتـم فيهـا تجريـف الآفـة وذلـك لارتفاع معدل النكس الموضعي ٥٠٪ .

١٠٪ من الحالات تكون خبيثة عند وضع التشخيص كما يمكن أن يتحول الورم للخبث بعد ٩ سنوات وغالباً ماينجم هذا التحول عن المعالجة الشعاعية السابقة .

٥ً ـ بعض الأنواع الأخرى التي تصيب العظام

الغرن الليفي ـ Fibrosarcoma ـ الغرن الوعائي angiosarcoma الورم الليفي الناسج الخبيث Malignant Fibrous Histiocytoma وكلها تعالج كباقي أورام النسج الرخوة .

ـ اورام النسج الرخوة SOFt tissue Sarcmoa :

١ً ـ الورم الليفي الناسج Malignant Fibrous Histiocytoma :

وهو أشيع الأنواع التي تصيب النسج الرخوة ويصيب المرضى في سن ٥٠ و ٧٠ سنة .

نسبة اصابة الذكور الى الاناث ١/٢ .

الآفات التي تصيب الجلد لها انذار جيد أما الآفات العميقة فتميل للنكس الموضعي وللانتقال للعبد .

المعالجة تكون بالاستئصال الواسع مع المعالجة الشعاعية أو بالتبر .

نسبة اصابة العقد اللمفاوية الناحية تبلغ ٤ ـ ١٧٪

٢ً ـ الغرن الدهني liposarcoma :

وهو ثاني أشيع أورام النسج الرخوة الخبيثة التي تصيب البالغين ويتدرج من حيث الخباثة من الورم جيد التمايز قليل الخبث والنوع Myxiod إلىالورم الشديد الخبث) الغرن الدهني ذو الخلايا المدورة Roundcell Liposarcoma والنوع Pleomorphic) .

أكثر الأماكن اصابة هو الفخذ وخلف البريتوان ونادراً مايتطور الورم الدهني السليم lipoma إلى هذا الشكل ٥٥ ـ ٦٥٪ من المرضى رجال وفي العقد السادس من العمر .

٣ً ـ الغرن الليفي Fibrosarcoma :

ينشأ من النسيج الليفي في العضلات والأوتار وهو أشيع عند الذكور

٤ً ـ الغرن الذليلي synovial sarcoma :

ويصيب المراهقين والشباب (٢٧ سنة) ويصيب الذكور أكثر من الاناث يصيب

الاطراف وخاصة الاماكن القريبة من المفاصل (حول الركبة بشكل خاص) .

أكثر من ثلث الحالات تحوي على التكلسات ويبدو أن الجراحة المحافظة على الطرف صعبة لقرب الآفة من المفاصل .

٥ً - الغرن العصبي Neurosarcoma :

ويشكل ٥٪ من أورام النسج الرخوة و٥٠٪ من الحالات تترافق مع داء فون ريكلينغ هاوسن وفي هذه الحالة يتظاهر بكبر حجم الورم الليفي الموجود سابقاًمع الألم ولذلك يجب اجراء الخزعة لوضع التشخيص .

٦ً- Haemangio Endothelioma :

وهو ورم متوسط الخبث نادر الحدوث ويصيب كلا الجنسين بنفس النسبة ونادر الحدوث عند الأطفال .

٧ً - الغرن الوعائي angioarcoma :

ويشكل ١٪ من كل أنواع الغرن

ثلث الحالات تتوضع في الجلد (وخاصة بعد الوذمة الناجمة عن تجريف العقد الابطية في سرطان الثدي Lymphangio sarcoma ربع الحالات تصيب باقي الأعضاء مثل الثدي - الكبد - الرئة - القلب (يعتبر أشيع أورام شغاف القلب البدئية) .

٨ً - غرن كابوزي Kaposi's Sarcoma

ويتظاهر سريرياً بآفات جلدية حمراء مزرقة (blue - red) مسطحة وتتطور بشكل خفي إلى عقيدات أولويحات في أعلى أو أسفل الطرفين السفليين عند الكهول وخاصة في حوض البحر الأبيض المتوسط تستجيب هذه الآفات عادة للمعالجة الشعاعية أو للجرعات المنخفضة من الفنبلاستين Vinblastine أو الأدريامايسين Adriamycin

يمكن أن يحدث بنسبة ٤,٠٪ عند المرضى المتعرضين لعمليات زرع الكلية (بعد ٦ أشهر تقريباً من العملية) وهو أشيع عند الرجال وقد يستجيب ويتراجع

بتخفيض جرعة الأدوية المثبطة للمناعة . الأنواع الشديدة الخبث تصيب مخاطية الفم ـالمعدة ـ الرئة ـ الجلد والعقد اللمفاوية وتترافق هذه الأنواع مع متلازمة عوز المناعة المكتسب (AiDS) وخاصة عند المنحرفين جنسياً Homosexual وبشكل أقل الحالات الناجمة عن نقل الدم ويفيد في هذه الحالة الانترفيرون ألفا كمعالجة ملطفة .

٩ - Haemangiopericytoma :

ويصيب المرضى في العقد الخامس من العمر وينشأ من الخلايا المحيطة ببطانة الأوعية الدموية .

٣٥٪ من الحالات تصيب الفخذ و٢٥ ٪ من الحالات تتوضع خلف البريتوان وقد تتوضع داخل القحف ويسمى في هذه الحالة angioblastic Meningioma .

١٠ - الأنواع الشائعة التي تصيب العضلات Comone Sarcomas of Muscle :

أ ـ الغرن العضلي الأملس Leio Myosarcoma :

ينشأ من العضلات الملساء وهو أشيع الأنواع التي تصيب الجهاز الهضمي والرحم .

السن المتوسط للاصابة ٦٠ سنة .

بالنسبة للجهاز الهضمي ٦٢ ٪ تتوضع في المعدة (٣ ٪ من أورام المعدة هي من نوع الغرن) ٢٩٪ تتوضع في الأمعاء الدقيقة (٢٠٪ من أورام الامعاء الدقيقة الخبيثة) و١٠٪ في الكولون (١,٠٪ من أورام الكولون والمستقيم) .

ـ أكثر من نصف المرضى يكون لديهم نقائل الى الكبد والرئتين عند وضع التشخيص

ـ اكثر التوضعات عند النساء هي الرحم وخلف البريتوان .

ـ الآفات الجلدية وتحت الجلدية تصيب الرجال عادةً وتترافق بانذار جيد أما الآفات الجلدية المتعددة فقد تمثل نقائل لآفة متوضعة خلف البريتوان أو داخل جوف البطن .

ب ـ الغرن العضلي المخطط Rhabdomyosarcoma :

ينشأ من العضلات الارادية المخططة النوع الجنيني يصيب الأطفال في سن الأربع

سنوات وبشكل خاص الحجاج ويصيب المراهقين ويتوضع في الجهاز الهضمي خاصة النوع السنخي يصيب الشباب والمراهقين ويتوضع في الاطراف وانذاره سيء .

٨٠٪ من الحالات تترافق بوجود النقائل البعيدة إذا لم تعطى المعالجة الكيمائية، حتى ولو تمت السيطرة الموضعية على الورم والمعالجة الكيمائية عادة تكون بالمشاركة مابين الأكتينومايسين مع السيكلوفوسفاميد والفنكرستين ويمكن اعطاء الافوسفاميد ifosfamide بدلاً عن السيكلوفوسفاميد ويمكن استخدام الادرياميسين أيضاً . النقائل للعقد اللمفاوية شائعة وتعطى المعالجة الشعاعية بعد استئصال الورم .

- الجراحة Surgery :

الآفات المتوضعة خلف البريتوان أوفي الرأس والعنق يصعب استئصالها بشكل تام بينما آفات الجذع السطحية قابلة للاستئصال الجراحي التام آفات الاطراف تعالج إما بالبتر أو بالجراحة المحافظة على الطرف مع المعالجة الشعاعية وفي معظم الحالات وعلى الرغم من السيطرة الموضعية على الورم إلا أن غالبية المرضى تموت بسبب النقائل البعيدة لذلك فإنه من الضروري اعطاء المعالجة الكيميائية المتممة .

- المعالجة الكيميائية المتممة Adjuvent chemotherapy :

وهي مستطبة في الغرن العضلي المخطط والغرن العظمي وايوينغ أما تأثيرها على باقي أنواع الغرن غير مثبت حتى هذا الوقت . وعلى الرغم من جود أكثر من ١٢ دراسة سريرية تقيم دور المعالجة الكيميائية إلى أن اثنين منها أثبت أن هناك فائدة من ناحية معدل الحياة . استخدمت في هذه الدراسات عدة أنظمة علاجية منها CYVADIC (سيكلو فوسفاميد + فنكرستين + أدرياميسين + DTIC) ويعطي كل ٤ أسابيع ومنها أيضاً النظام العلاجي CAV (سيكلو فوسفاميد + أدرياميسين + فنكر ستين) .

أما في دراسة المعهد الوطني لسرطان National cancer institute استخدم الأدرياميسين بجرعة ٥٠ ـ ٧٠مغ/م٢ (جرعة تراكمية كلية ٥٥٠مغ/م٢) مع

السيكلوفوسفاميد بجرعة ٥٠٠ ــ ٧٠٠مغ/م٢ ثم يتبع ذلك ٦ أشواط من الميثوتركسات بجرعة ٥٠ إلى ٢٥٠مغ/م٢ شهرياً وفي بعض الدراسات استخدم الأدرياميسين بمفرده .

ـ معالجة الحالات المتقدمة من الغرن Advanced soft tissue sarcomas :

١ً ـ المعالجة بدواء وحيد single agent :

أكثر الأدوية فعالية كدواء وحيد هو الأدرمايايسين Doxorubicin ومعدل الاستجابة ١٥ ـ ٣٥٪ ويتناسب هذا المعدل طرداً مع الجرعة الدوائية التي تتراوح مابين ٦٠ و ٧٠ مغ/م٢ كل ٣ أسابيع ومعدل الاستجابة أفضل من اعطائه بجرعة أقل من ٥٠ مغ/م٢ .

الدواء الثاني هو الـ DTIC (Dacrbazine) معدل الاستجابة ١٦٪ وهو فعال خاصة في معالجة الغرن العضلي الأملس .

الافوسفاميد ifosfamidc أثبت فعالية في المرضى المعالجين سابقاً بالأدرياميسين وجرعته الدوائية هي ٥ غ/م٢ .

وهناك عدة أدوية أخرى تم اختبارها إلا أنه لم يحقق أي منها معدل استجابة أعلى من ٢٠٪ (ماعدا دواء carminamycin) .

٢ً ـ المشاركات الدوائية الحاوية على الأدرياميسين :

لوحظ أن اضافة الـ DTIC الى الأدرياميسين يزيد من معدل الاستجابة (المشاركة AD) كما لوحظ أن هذا المعدل لايختلف إذا اعطيت المشاركة بالحقن الوريدي أو بالتشريب الوريدي المستمر continous infusion ولكن الطريقة الاخيرة أقل سمية .

ومن المشاركات الأخرى المشاركة CYVADIC والمشاركة IA (فوسفاميد + أدرياميسين) المترافقة مع معدل استجابة أعلى من ٣٥٪ وعند اضافة الـ DTIC (المشاركة IAD)) يصبح معدل الاستجابة ٥٠٪ .

من المشاركات الحاوية على الافوسفاميد if osfamide نذكر أيضاً المشاركة مابينه وبين الأكتينومايسين والفنكرستين والـ Etoposide (VP16) ومعدل الاستجابة في هذه الحالة يتراوح مابين ٥٤ و ٩٤٪

أما أعلى معدل استجابة فلقد لوحظ في المشاركة مابين الأدريامايسين بجرعة ٧٠مغ/م٢ والـ DTIC بجرعة ١ غ /م٢ مجزأة على ٤ أيام .

عند فشل المعالجة بالأدريامايسين أو بالمشاركات الحاوية عليه يمكن في هذه الحالة استخدام دواء الافوسفاميد ifosamide .

المعالجة الكيميائية لأمراض الدم الخبيثة

chemo therapy of Hematologic Malignancies

١ ـ داء هودجكن **HodgKin's disease** :

لاتزال المعالجة الشعاعية هي المعالجة الأساسية للمراحل المبكـرة (مرحلـة أولى A و B والمرحلة الثانية A) .

المرحلة المتقدمة (مرحلة ثالثة B و المرحلـة الرابعـة) تعـالج بالمعالجـة الكيميائيـة مابين الحالتين السابقتين هناك المرحلة الثانية B والمرحلة الثالثـة A (STII A و STII B) حيـث يمكـن أن نحقـق نتـائج مرضيـة بالمعالجـة الشـعاعية أو الكيميائيـة أو بالمشـاركة مابينهما .

بالنسبة لفتح البطن الاستقصائي لوحظ أن ٣٠ ٪ من المرضى قـد يحتـاجون لهـذا الاستقصاء فيما عدا المرضى الذين تقـرر معـالجتهم كيميائيـاً دون النظـر للموجـودات الناجمة من فتح البطن وفي هذه الحالة يمكن اجراء التصوير الطبقي المبرمج C.T.Scan أو تصوير الأوعية اللمفاوية Lympho gram أو المرنان (MRI) لتقييم مدى انتشـار المرض وبعض الباحثين يفضلون استخدام الأمواج فوق الصوتية أو الدراسة بالغاليوم وخاصـة لدراسة المنصف Mediastenum .

ـ خزعة العظم والنقي Bone Marrow biopsy مسـتطبة في جميـع الحـالات وعنـد كونهـا ايجابية يلغى فتح البطن الاستقصائي .

ـ عوامل الانذار السيء :

١ ـ كبر حجم الورم ٢ ـ الأعراض الجهازية ٣ ـ اصابة الذكور خاصـة أقـل مـن ٦٠ سنة ٤ ـ النوع النسيجي (فقدان اللمفاويات **Lymphocyte depletion** ٥ ـ النكس ٦ ـ عدم استمرار الهجوم التام لأكثر من ١٢ شهر .

ـ المرحلة الأولى والثانيـة (stI و stII) تعالج شـعاعيـاً ولكـن الصعوبـة تكمـن بوجـود

الكتلة المنصفية الكبيرة ويفضل معظم الأطباء وفي هذه الحالة اعطاء المعالجة الكيميائية لتصغير حجم الكتلة المنصفية وبالتالي تصغير الساحة العلاجية عند اعطاء المعالجة الشعاعية فيما بعد للاقلال من الاختلاطات المترافقة مع الساحات الشعاعية الكبيرة . وعادة ماتعطى المشاركة ABVD + MOPP قبل المعالجة الشعاعية .

بالنسبة للمرحلة الثالثة والرابعة (st III - IV) فعلاجها الأساسي كيميائياً وأول المشاركات المستخدمة MOPP و لم تكن نتائجها مرضية من ناحية دوام الهجوم التام كما في المشاركات COPP و MVPP (فنبلاستين).

ثم قامت بعد ذلك عدة محاولات لايجاد مشاركات أكثر فعالية من MOPP وفعالة عند حدوث المقاومة الدوائية وأفضل هذه المشاركات هي ABVD التي وصفت لأول مرة عام ١٩٧٥ والمشاركة SCAB (streptozotocin + CCNU + أدرياما يسين + بليومايسين) التي وصفت عام ١٩٧٧ .

من المشاركات الأخرى التي حققت هجوعاً تاماً أكثر من ٢٥٪ هي المشاركة BCVPP (بليومايسين + CCNU + فنبلاستين + بروكاربازين + بريدنيزون) والمشاركة B-CAVe (بليومايسين + CCNU + أدرياما يسين + فنبلاستين) .

لقد بينت الدراسات على أن فعالية المشاركة MOPP والمشاركة ABVD متعادلة ولكن كلا المشاركتين لاتترافق بمعدل استجابة أكثر من ٢٠ـ ٣٠٪ عند حدوث النكس لذلك تم التفكير باعطائهم بشكل متناوب ABVD/ MOPP أو بشكل متعاقب حتى نطيل مدة الهجوع التام الا ان أكثر من نصف هؤلاء المرضى سوف يتعرض للنكس لذلك تم تكثيف الجهود لايجاد أنظمة علاجية منقذة (salvage) . يفضل بعض الباحثين اعطاء المعالجة الشعاعية عند عدم حدوث الهجوع التام بالمعالجة الكيميائية .

إذا حدث النكس بعد عام من حدوث الهجوع التام يمكن اعطاء نفس النظام العلاجي المستخدم سابقاً ويمكن أن يؤدي للهجوع لفترة طويلة .

يلجأ بعض المعاهد للمعالجة بالانترلوكين (interleuKin - 2) أو بعوامل النمو GM - CSF وقد تتم المعالجة بواسطة الأضداد الموسومة مثل Polyclonal Yttrium antiferitin .

يمكن اللجوء أيضاً للمعالجة الكيميائية التجريبية مثل استخدام دراء Fludarabine وعامل التموت الورمي Tumor necrosis Factor هناك بعض الأنظمة العلاجية لاتزال قيد الدراسية مثل EVA (VP16 + فنبلاستين + أدرياميسين) وProMACE (سيكلوفوسفاميد + أدرياميسين + VP16 + بريدنيزون + مثيوتركسات) والمشاركة VIC (CCNC + if osfamide + velban) .

بالرغم من كل هذه المشاركات إلا أنه يبقى زرع نقي العظم هو العلاج الأفضل والمشاركة التي تعطى قبل عملية الزرع هي CBV (سيكلوفوسفاميد + BCNU + VP16) أو BEAC (BCNU + VP16 + سيلكوفوسفاميد + ستيارابين (أو يستخدم السيلكوفوسفاميد لوحده مع تشعيع كامل الجسم .

ـ الخطوط العاملة للمعالجة :

١ـ المرحلة الأولى A والمرحلة الثانية A (STIA and STII A) :

تعالج شعاعياً وفق (مانتيل + عقد حول الأبهر أو مايسمى بتشعيع العقد تحت التام subotatal nodal irradiation وفي بعض حالات الاصابة تحت الحجاب تتم المعالجة وفق Y المقلوبة بالنسبة للمرحلة الأولى وتشعيع العقد التام total Nodal irradiation للمرحلة الثانية .

٢ ـ المرحلة الثانية مع كتلة منصفية كبيرة :

بالرغم من امكانية المعالجة الشعاعية إلا أن معظم الأطباء يفضل اعطاء المعالجة الكيميائية أولاً (٤ ـ ٦ أشواط) ثم تعطى المعالجة الشعاعية (تشعيع العقد تحت التام) .

٣ ـ المرحلة الاولى B والثانية B (stBI - stII B) :

إن وجود الأعراض السريرية يزيد من معدل النكس بعد المعالجة الشعاعية وفي هذه الحالة يمكن انقاذ المريض باعطاء المعالجة الكيميائية .

٤ ـ المرحلة الثالثة A (stIII A) :

يمكن أن يحدث الهجوع بواسطة المعالجة الشعاعية أو المعالجة الكيميائية أو بمشاركة الأسلوبين .

إذاكان المرض محدوداً في العقد اللمفاوية لأعلى البطن (stage III A1) فإن نتيجة المعالجة هي نفسها للمرحلة الثانية A أما اصابة العقد البطنية السفلية أو الحرقفية (st III A2) فتحتاج لمعالجة اضافية ومعظم الأطباء يفضلون إعطاء المعالجة الكيميائية مع أو بدون المعالجة الشعاعية مع ازدياد امكانية حدوث ابيضاض الدم في هذه المشاركة لذلك يفضل تجنب استخدام العوامل المقلونة مع المساحات الواسعة والممتدة EXTENDED FEILD .

٥ ـ المرحلة الثالثة B والرابعة :

تعالج بالمشاركات الدوائية وتشجع الدراسات المبدئية اعطاء المعالجة الشعاعية على الاصابة البدئية .

٢ ـ لمفوما لاهوجكن non HodgKin's Lymphoma

إن مبادىء التصنيف staging للحالات المشخصة حديثاً هي نفس المبادىء المطبقة في داء هودجكن ويجب أن يتم تحديد درجة انتشار الورم قبل البدء بالمعالجة .

الفرق الأساسي مابين داء هو دجكن واللمفوما هو ان الاصابة خارج العقد شائعة في اللمفوما ونادرة في داء هودجكن وحدوث الاصابة العصبية المركزية في اللمفوما وخاصة إذا كانت خزعة العظم والنقي ايجابية .

٨٠ ـ ٩٠٪ من الحالات تشخص بمراحل متقدمة (مرحلة ثالثة ورابعة) .

إن تصوير الأوعية اللمفاوية Bipedal Lymph angio gram استقصاء ضروري في

اللمفوما ولكن نظراً لشيوع اصابة الأحشاء ، والعقد المساريقية فإن التصوير الطبقي المبرمج C.Tscan أكثر أهمية من تصوير الأوعية اللمفاوية .

عوامل الانذار في اللمفوما أقل وضوحاً من داء هودجكن ولكنها تشمل : النوع النسيجي ـ امتداد المرض ـ وجود أوغياب الأعراض الجهازية الحالة العامة ـ وجود أو غياب الورم الكبير Biulky disease .

Workiog Formlation	Kiel equivalent or related terms
Low grade	
A . Maligant lymphoma	
Small lymphocytic	
consistent with CLL	ML lymphocytic . CLL
plasmacytiod	ML lymphoplasmacytic / lymphoplasmacytoid
B . Malignant lymphoma follicular	
Predominantly small cleaved cell	
diffuse areas	
sclerosis	ML centroblastic - centrocytic (small) ,
C. Malignant lymphoma . follicular	follicular ± diffuse
Mixed , small cleaved and large cell	
diusc areas	
sclerosis	
Intermediate grade	
D. Malignant lymphoma. follicular	
Predominantly large cell	
diffuse areas	
	ML centroblastic - centrocytic (large) ,
	follicular± diffuse
E. Malignant lmphoma. diffuse	
Small cleaved cell	
sclerosis	ML centrocytic (small)
F. Malignant lymphoma. diffuse	
Mixed, small and large cell	ML centroblastic - centroctic (amall), diffuse
sclcerosis	ML lymphoplasmacytic/ - cytiod,
epithelioid cell component	polymorpgic
G. Malignant lymphoma, diffuse	
Large cell	
cleaved cell	Ml centroblastic - centrocytic (large). diffuse
noncleaved cell	ML centrocytic (large)
sclerosis	ML centroblastic
High grade	
H. Malignant lymphoma	
Large cell	ML immnoblastic
plasmacytiod	
clear cell	

polymorphous	T-zone lymphoma.
epithelioiod cell component	Lymphoepithelioid cell lymphoma
I. Malignant lymphoma	
Lymphoblastic	
convoluted cell	Ml lymphoblastic , convoluted cell type
nonconvoluted cell	ML lymphoblastic, unclassified
J. Malignat lymphoma	
Small noncleavev cell	
Burkitt s	ML lymphoblastic, Burkit type and other B-
follicular areas	lymphoblastic
<u>Miscellaneous</u>	
Composite	-
Mycosis fungoides	Mycosis fugoides
Histiocytic	--
Extramedullary plasmacytoma	ML plasmacytic
Unclassifiable	--
Other	--

جدول رقم (٩) تصنيف اللمفومات وفق نظام (Kiel) ونظام Working Formulation

ـ المرض الموضع localized Disease :

على الرغم من شيوع المرض المنتشر في العقد إلا أن ١٠ ـ ٢٠٪ من الحالات يكون المرض فيها من المرحلة الأولى والثانية وفيما عدا التوضعات البدئية خارج العقد (المعدة ـ الدرق ـ الامعاء ـ العظم) فإن المعالجة الشعاعية لهذه المرحلة يمكن أن تكون كافية إلا أن النكس شائع وفي مناطق بعيدة وتم الحصول على نتائج أفضل في المعالجة الكيميائية بمفردها أو بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية ويتم حالياً المقارنة مابين اعطاء النظام العلاجي CHOP (سيلكوفوسفاميد + أدريامايسين + فنكرستين + بريدنيزون) لثمانية أشواط متتالية ومابين اعطاء ٣ اشواط ثم اعطاء المعالجة الشعاعية بساحات محدودة involved feild .

في الحالات النسيجية المفضلة يمكن أن تكون المعالجة الشعاعية كافية عند كون المرض في المرحلة الأولى أوالثانية .

ـ المرض المتقدم (الحالات المفضلة نسيجياً) Advanced Disease (Favorable Histology) :

وهي الحالات التي تكون نسيجياً من النوع قليلة الخبث Low - grade والاسلوب المتبع في علاجها هو نفس أسلوب معاجة ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن أي أن المعالجة لاتعطى إلا إذا كان هناك زيادة في حجم العقد اللمفاوية وانخفاض في تعداد الدم العام وحدوث الأخماج بشكل متكرر مع انخفاض الغاما غلوبيولين في المصل .

ولقد جرت عدة دراسات لايجاد النظام العلاجي المناسب الذي يترافق بنسبة عالية من الهجوع التام والشفاء من هذه الأنظمة C - MOPP (سيلكوفوسفاميد + فنكرستين + بروكاربازين + بريدنيزون) والنظام العلاجي CHOP وهناك أنظمة علاجية شديدة أكثر فعالية مثل m - BACOD (مثو تركسات + بليومايسين + أدريامايسين + سيلكوفوسفاميد + فنكرستين + ديكساميتازون) .

ويتم حديثاً مشاركة المعالجة الكيميائية مع معدلات الاستجابة الحيوية biological Response Modifiers وخاصة الانترفيرون ألفا (كمعالجة صيانة) إلا أن هذه المعالجة لاتزال قيد البحث ولايستطب استخدامها سريرياً حتى ظهور نتائج الدراسات المختلفة لذلك يمكن أن نقول أن المعالجة في هذه الحالة إما بدواء وحيد أو بالمشاركة COP مع أو بدون المعالجة الشعاعية بجرعات منخفضة .

ـ المرض المتقدم (غير المفضل نسيجياً (Advanced disease (unFavorable Histology)

معظم الحالات تكون من هذا النوع سواءً بالمرحلة الثالثة أو الرابعة ونسيجياً من نوع اللمفوما متوسطة أو عالية الخبث .

اكثر الانظمة العلاجية شيوعاً هو CHOP والنظام العلاجي + (COP - BLAM (سيكلوفوسفاميد + فنكرستين + أدريامايسين + بريدنيزون + بروكاربازين + بليومايسين)

والمشاركة m . BACOD و M- BACOD و proMACE - cytaBOM (سيلكوفوسفاميد + أدريامايسين + VP16 + بريدنيزون + سيتارابين + بليوماستين + فنكرستين +

ميثوتركسات مع Leucovorin) في حال حدوث النكس بعد العلاج بأحد هذه الانظمة يمكن اجراء زرع نقي عظم او استخدام معدلات الاستجابة الحيوية أو الانظمة العلاجية البديلة مثل BBVP-M (BCNu + بليومايسين + VP16 + بريدنيزون + ميثوتركسات) أو FAMP- HU (Flu darabinc + Hydroxyurea) أو Hu/ ara (سينارابين + هيدوركسي يوريا) أو VAD (فنكرستين + أدريامايسين + ديكساميثازون) .

الخلاصة : اللمفوما قليلة الخبث نسيجياً والموضعة تعالج إما شعاعياً أو بالمعالجة الكيميائية أما الحالات المتقدمة فتعالج معالجة ملطفة وعلى الرغم من أن هناك أبحاث عديدة لدراسة المعالجة المكثفة ونتائجها .

اللمفوما عالية ومتوسطة الخبث تعالج إما بـ النظام العلاجي CHOP أو بالانظمة الاخرى المكثفة وفي حال عدم تحمل الانتراسيكلين فيعالج المرضى بأحد النظامين COMLA (سيكلوفوسفاميد - فنكرستين + مثيوتركسات + Leucovorin + arac) أو النظام COPP

اللمفوما البدئية في الجهاز العصبي تشكل ٢٪ من كل أورام الدماغ و٢٪ من كل اللمفوما وهي أكثر شيوعاً عند مرضى نقص المناعة (AIDS) الغالبية العظمى تستجيب للمعاجلة الشعاعية أو المعالجة الكيميائية .

٣ـ ابيضاض الدم النقوي الحاد Acute Myeloignoous Leukemia (AML) :

وهدف المعالجة هو ازالة الخلايا الابيضاضية واعادة الخلايا الدموية الطبيعية ويمكن تحقيق ذلك بالمعالجة الكيميائية المنقصة للخلايا cytoreductive chemo therapy وأكثر الأدوية استخداماً هي المشاركة مابين السيتارابين cytarabin (ara-c) مع الانثراسيكلين ثم تعطى المعالجة التالية للهجوع وهي معالجة التكثيف consolidation ومعالجة الصيانة Maintenance يقسم التصنيف الفرنسي ـ الامريكي ـ البريطاني French - American - British classification - ابيضاض الدم النفوي الحاد الى ثلاثة أنواع:

M1 - M3 : وتكون الخلية الورمية من نوع الحبيبي Granulocyte .

M4 : ابيضاض الدم النقوي بالخلايا وحيدة النوى الحاد Acute Melomono ytic Leukemia .

M5 : ابيضاض دم بخلايا وحيدة النوى Acute Monocytic Leukemia .

M6 : ابيضاض دم بالخلايا الحمراء Erythro Leukemia .

M7 : ابيضاض بأرومة النواءات Acute MegaKaryoblastic Leukemia

وأضيف لهذا التصنيف MO ويتميز بوجود أرومة الخلية النقوية Myloblast غير النشطة كيميائياً ولكن يمكن أن يلاحظ وجود الـ peroxidase أو الـ Myeloid anti gen على سطح الخلية ويدعى هذا النوع ابيضاض الدم النقوي الحاد قليل التميز Minimal diffentiated A . M . L

إن اكتشاف السيتوزين cytosinarbinoside في عام 1960 كان أهم تطور في معالجة ابيضاض الدم النقوي الحاد حيث يعتبر الدواء الأكثر فعالية . الجرعة تتراوح بين ١٠٠ ـ ٢٠٠ مغ/م٢ يوميا تتريب وريدي لمدة ١ ـ ٢ ساعة أو بتتريب وريدي مستمر لمدة ٢٤ ساعة على ٥ ـ ١٠ أيام .

يمكن اضافة الأدرياماييسين أو Daunorubicin بجرعة ٤٥ ـ ٧٠ مغ/م٢ على ثلاثة أيام متتالية ويمكن أن يحدث الهجوع التام عند المرضى تحت سن الـ ٥٠ سنة بمعدل

٧٥٪ أما عند المرضى أكبر من ٦٠ سنة فإن حدوث الهجوع التام صعب يتراوح مابين ٣٥و ٥٠٪ .

بعض الأدوية الأخرى التي يمكن استخدامها لاحداث الهجوع الفنكرستين ـ بريدنيزون - thioguaninc - 6 - amsacrine - Etoposide و mitoxantrone .

يمكن اعطاء الستيارابين بجرعة عالية (H.D ara-c) ١ ـ ٣غ /م٢ لـ ١٠ ـ ١٢ جرعة ولكنها طريقة قيد الدراسة و لم تصدر نتائجها النهائية .

ـ معالجة التكثيف « intensification » وهي اعطاء المعالجة الكيميائية مع الهجوع التام المستمر او تعطى بعد الهجوع التام وهذه المعالجة هي عبارة عن شوطين من السيتارابين (arac) بجرعة اعتيادية او شوط واحد بجرعة عالية .

يختلف AML عن ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد بعدم شيوع اصابة الجهاز العصبي المركزي ولذلك فإن اعطاء المعالجة الوقائية بالحقن داخل السيساء غير مستطبة في AML

معدل الهجوع التام لـ ٥ سنوات بعد المعالجة الكيميائية بلغ ٢٥ ـ ٣٥٪ ولكن معدل النكس عالي يصل حتى ٧٥٪ مما يستوجب البحث عن العناصر الفعالة في معالجة النكس أو اجراء زرع نقي العظم ومن الادوية التي يتم اختبارها في معالجة النكس نذكر السيسبلاتين thioguanine ـ 6 ـ والـ VP16 بجرعة عالية مع أوبدون السيسبلاتين وبالرغم من أن هناك نسبة لاباس بها تدخل في الهجوع لمرة ثانية إلا أن مدته قصيرة .

ـ عسر التنسج النقوي : Myelo Dysplasia :

وهي مرحلة ماقبل ابيضاض تعالج بشكل داعم بنقل الدم والصفيحات واعطاء الفيتامينات وحديثاً يتم استخدم عوامل النمو GM -CSF أو G- CSF مع السيتارابين بجرعة نظامية أو عالية إلا أن نتائج هذه الطريقة لم تكن مرضية لذلك يكتفى بالمعالجة الداعمة .

٤ ً- ابيضاض الدم النقوي المزمن : chonic Myeliod Leukemia (CML)

يشكل ٢٥٪ من حالات الابيضاض التي تصيب البالغين والرجال اكثر اصابة من النساء . متوسط سن الاصابة ٤٥ ـ ٥٠ سنة .

أهم تطور طرأ على معالجة هذا النوع هو فهم النواحي الحيوية الجزيئية لصبغي فيلادلفيا حيث يحدث انتقال للمورثات مابين الصبغي ٩ و ٢٢ وهذا التشوه يلاحظ أيضاً في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد .

المعالجة الفعالة للطور المزمن تتضمن استئصال الطحال ـ تشعيع الطحال دواء Busulfan أو hydroxyurea ـ المعالجة بالفوسفور المشع P22 نتائج هذه المعالجات المختلفة متساوية مع أرجحية لاستخدام الـ Busulfan لترافقه مع تحسن معدل الحياة .

بالاضافة للمعالجات الاعتيادية السابقة هناك بعض التقارير تشير الى أن مشاركة استئصال الطحال مع السيتارابين و thioguanin - 6 أو مع Lasporaginase قد تكون مفيدة في زيادة معدل الحياة . بعض المراكز قد يلجأ لتشعيع الطحال مع اعطاء المشاركة COAP (سيكلوفوسفاميد + فنكر ستين + Daunorubicin) .

المعلومات السريرية الحديثة تدعم استخدام الانترفيرون وخاصة في الطور المزمن ونتائج هذه المعالجة قيد الدراسات المكثفة وأخيراً فإن الأضواء تسلط في الوقت الحاضر على زرع نقي العظم كمعالجة لكل من الطور المزمن والحاد .

٥ ـ ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن (Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL

على الرغم من كون هذا النوع من أشيع الابيضاضات التي تصيب البالغين إلا أن معالجة هذا المرضي تتطور ببطء . وذلك لسببين الأول نقص في الأدوية الفعالة والثاني وهو الأكثر أهمية عدم معرفة طبيعة هذا المرض كما لوحظ أنه بالرغم من أن معدل الاستجابة للعلاجات المختلفة عالياً إلا أن حدوث الهجوع التام غير شائع ولايوجد تحسن في معدل الحياة .

تعطى المعالجة في CLL للسيطرة على الأعراض مثل انخفاض الغاما غلوبيولين في المصل ـ الانتانات المتكررة ـ فقر الدم ونقص الصفيحات ـ ارتفاع اللمفاويات وضخامة الطحال الشديدة .

المعالجة التقليدية تكون باستخدام دواء وحيد من العوامل المقلونة al Kylating agents أو عدة أدوية من هذه المجموعة مع أو بدون الستروئيدات القشرية Corticosteriods ومن المشاركات المستخدمة نذكر CVP (سيكلوفوسفاميد + فنكرستين + بريدنيزون) والمشاركة CHOP ـ MOPP والنظام العلاجي M2 (فنكرستين + BCNu + سيكلوفوسفاميد + ميليفالان + بريدونيزون) .

يمكن اعطاء المعالجة الشعاعية بأساليب مختلفة منها المعالجة بالفوسفور المشع P22ـ التشعيع بساحات محددة involved Fcild ـ تشعيع الطحال ـ تشعيع كامل الجسم Totalbady irradiation إلا أن هذه الأساليب لم تساهم في تحسن معدل الحياة ولكنها كانت فعالة كمعالجة ملطفة .

ويتم حديثاً في دراسات سريرية المقارنة مابين اعطاء دواء وحيد من العوامل المقلونة ومابين اعطاء دواء Fludarabinc مع الانترفيرون أو الانترلوكين .

٦ - ابيضاض الدم ذو الخلايا المشعرة Hariy cell LeuKemia

وصف هذا النوع لأول مرة عام ١٩٥٨ والصورة السريرية له تشابه ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن ولكن معظم المرضى عند وضع التشخيص يعانون من الأعراض مثل ضخامة متوسطة الى شديدة في الطحال مع أوبدون الضخامة الكبدية أو من ضخامات عقدية متعددة أما الميزة الثانية فهي وجود نقص الخلايا الشامل المترافق مع وجود الخلايا المشعرة وتكون في معظم الحالات من نوع B على الرغم من وصف بعض الحالات من النوع خلايا T .

العلاج في السابق كان يعتمد على المراقبة واستئصال الطحال أما الاستجابة للعوامل المقلونة فهي ضئيلة وعند اكتشاف دواء deoxycoformycin أصبح بالامكان احداث الهجوع التام بسهولة ويمكن أيضاً احداث الهجوع بواسطة الانترفيرون ويتم حديثاً المقارنة مابين هذين الدوائيين مع أو بدون استئصال الطحال .

٧ ـ ابيضاض الدم للمفاوي الحاد Acute Lymphocytic LeuKemia (ALL)

يشكل ٢٠٪ من حالات الابيضاض عند البالغين و ٩٠٪ من حالات الابيضاض عند الأطفال .

٨٠٪ من الحالات تنشأ من الخلايا B وتترافق بارتفاع Common All antigen (CALLA) و ١٠ ـ ٢٠ ٪ من الحالات تنشأ من الخلايا T وتترافق بارتفاع Tcell antigen زهناك عدد قليل من الحالات ليس لها صفات الخلايا B أو الخلايا T وتدعى null ALL يصنف ALL وفقاً لتصنف French - American - British واعتماداً على شكل الخلية إلى L1 ـ L2 و L3 .

L1 : أشيع الأشكال عند الأطفال وتكون الخلية فيه صغيرة

L2 : أشيع الأشكال عند البالغين وتكون الخلية فيه متعددة الأشكال Pleomorphic Lymphoblast أما L3 فخلاياه تشابه خلية لمفوما بوركيت يترافق هذا النوع بوجود صبغي فيلادلفيا في ٢٥٪ من الحالات .

عوامل الانذار عند البالغين والاطفال تتضمن : السن ـ تعداد الكريات البيض ـ التشوه في الصبغيات ـ الجنس ـ العرق ـ اصابة الجهاز العصبي المركزي والنوع المناعي immunphenotype وهذه العوامل تحدد ديمومة الهجوع التام ومعدل الحياة وليس لها أي فائدة في تحديد معدل الاستجابة للمعالجة .

المعالجة تتضمن احداث الهجوع induction وتتم باعطاء الفنكرستين مع الانثراسيكلين والبريدنيزون وقد يستخدم عند الأطفال دواء L -Asparginase مع الانثراسيكلين حيث يزداد معدل الهجوع التام وتزداد مدته .

من الأدوية الأخرى التي يمكن استخدامها نذكر السيكلوفوسفاميد ـ الميثوتركسات ، Etoposide VP16) ـ سيتارابين و VM 26 إن وجود أحد العوامل الانذارية التالية يضع الطفل في الزمرة المعرضة للخطر High Risk .

١ ـ العمر أكثر من ١٠ سنوات أو الرضع

٢ ـ تعداد الكريات البيض أكثر من ٥٠ × ١٠ ⁹ /ليتر

٣ ـ الاضطرابات الصبغية أو وجود CALL antigen

إن التطور الهام في معالجة ALL هو اعطاء المعالجة التالية للهجوع Postremission therapy التي تكون في الزمرة قليلة الخطر باعطاء دواء Mercaptopurine - 6 يومياً والمثيوتركسات اسبوعياً مع المعالجة الوقائية للجملة العصبية المركزية (حقن المثيوتركسات داخل السيساء + تشعيع القحف) .

بالنسبة للزمرة المعرضة للخطر فإن هذه المعالجة تشمل اعطاء المشاركات الدوائية المستخدمة في احداث الهجوع كمعالجة تكثيف ثم تعطى معالجة الصيانة كما في السابق . المعالجة التالية للهجوع عند البالغين لم يتفق عليها حتى الان فبعض التقارير في نهاية الثمانينات تشير إلى استخدام البروتوكول L10/L10M حيث أشارت الدراسة التي أجريت من قبل المجموعة الجنوبية الغربية للاورام sowth wetren oncology Group أن استخدام البرتوكول L10 OM يمكن أن يترافق بمعدل الهجوع التام ٦٨٪ ويستمر هذا الهجوع وسطياً لمدة ٢٣ شهر ومعدل الحياة الوسطي ١٨ شهر والمهم في هذه الدراسة أن ٣٥٪ من المرضى فقط الذين تزيد أعمارهم على ٥٠ سنة دخلوا في الهجوع التام ولذلك فالانذار افضل عند المرضى تحت سن الـ ٥٠ سنة وإذا كان تعداد البيض عند التشخيص أقل من ١٥ × ١٠ ⁹ /ليتر يكون الانذار أفضل أيضاً .

إن المشكلة في حدوث النكس حيث يصعب في هذه الحالة تحقيق نتائج جيدة بالمعالجات المختلفة إلا أن حدوث النكس خارج النقي (الخصية ـ الجهاز العصبي المركزي) يمكن في هذه الحالة أن يحدث الشفاء وتبقى المشكلة الخطيرة هو النكس في النقي .

الأدوية التي يمكن استخدامها في النكس هي المثيوتركسات بجرعة عالية السيتارابين arac بجرعة عالية ـ mitoxantrone - idarubicin وعادةً مايحدث الهجوع للمرة الثانية ولكن لفترة قصيرة والتقارير تشير إلى أن مشاركة السيتارابين بجرعة عالية مع

دواء amsacrinc يمكن أن تترافق بمعدل للهجوع التام أعلى من ٧٥٪ وهي نتائج مشجعة ومن النتائج المبشرة بالامل هي نتائج احراء زرع نقي العظم ولايزال غير معروف حتى الآن هل يجرى الزرع في فترة الهجوع الأولى أو بعد حدوث الهجوع للمرة الثانية وهو نفس السؤال المطروح بالنسبة لابيضاض الدم النقوي الحاد .

٨ ـ الاضطرابات التكاثرية في نقي العظم Myeloproliferative Disorders

أ ـ تليف النقي الذاتي idiopathic Myelo Fibrosis

يدعى أيضاً agnogenic Myeloid Metaplasia وقد يتظاهر بأحد الأعراض التالية :

الألم العظمي ـ نقص الوزن ـ التعب العام ـ الألم البطني وضخامة الطحال العرطلة .

فقر الدم من أحد التظاهرات الهامة وقد ينجم عن نقص تصنع في نقي العظم أو عن زيادة نشاط الطحال .

اللطاخة الدموية تبدي وجود اختلاف شديد في الكريات الحمر anisocytosis وتشوه فيها PoiKilocytosis مع وجود أرومات للكريات البيض والحمر Leuko Eeythroblasts .

تعداد الكريات البيض يكون عادة أقل من ٥٠ x ١٠ ⁹ /ليتر ويمكن أن تشاهد كريات بيضاء غير ناضجة immature .

يتم تميزه عن ابيضاض الدم النقوي المزمن بكون الفوسفاتاز القلوية داخل الكرية البيضاء طبيعية بالنسبة لتعداد الصفيحات فيمكن أن يكون منخفضاً أو طبيعياً ويشير بزل نقي العظم لوجود التليف Fibrosis .

لاتوجد معالجة نوعية ويمكن اجراء نقل كريات حمراء أو الصفيحات عند اللزوم وقد يفيد الاندروجين في بعض الحالات .

تشير بعض التقارير إلى فائدة استخدام المعالجة الكيميائية أو المعالجة الشعاعية على الطحال العرطل وقد يستطب استئصال الطحال خاصة إذا اصبح مؤلماً .

ب ـ زيادة الصفيحات الأساسي Esential Thrombo cythemia :

ويتميز بارتفاع الصفيحات أكثر من ٦٠٠ x ١٠ ⁹ /ليتر وزيادة النواءات Megakaryo cyte في نقي العظم وتتميز عن احمرار الدم بأن الكريات الحمر طبيعية وغياب صبغي فيلادلفيا .

الأعراض إذا وجدت غير نوعية مثل الضعف العام ـ الصداع ـ النعاس

واضطرابات بصرية مع ضخامة الطحال . في ٥٠٪ من الحالات المعالجة تكون بالفوسفور المشع P32 ويمكن اعطاء الهيدروكسي يوريا وحديثاً يتم اعطاء الدواء الجديد anagrelide الذي يؤثر على الصفيحات دون أن يؤثر على الكريات البيض أو الحمراء .

جـ - احمرار الدم Polycy themia Vera

يتميز بفرط التنسج hyperplasia لجميع عناصر نقي العظم إلا أنه يتظاهر سريرياً باضطراب في كتلة الكريات الحمر .

الأعراض غير نوعية كالصداع - الضعف العام ـ الحكة والدوار ـ اضطرابات بصرية والنعاس ويمكن أن يجس الطحال في ثلثي المرضى . مخبرياً يلاحظ زيادة تعداد الكريات الحمر وقد يزداد تعداد الكريات البيض والصفيحات .

المعالجة تكون بالفصادة المتكررة حتى يصبح الهيماتوكريت ٤٠ ـ ٤٢٪ ثم يوضع المريض بعد ذلك تحت المراقبة .

يمكن أن يعالج بالفوسفور المشع P32 أو بالهيدروكسي يوريا .

الـداء النـقـوي الـعـديـد
Multiple Myeloma

إن اكتشاف العوامل المقلونة في الستينات من القرن العشرين كان له دوراً كبيراً في تطوير علاج الداء النقوي العديد وساهم في ذلك أيضاً فهم بعض الآليات الفيزيولوجية المرضية لهذا المرض فمثلاً إفراز الخلية الورمية للانترولوكين 1 وللمفوتوكسين Lymphotoxin ولعامل التموت الخلوي Tumor Necrosis يعتبر السبب المعقول لحدوث الألم العظمي وآفات العظم الانحلالية وارتفاع كلس المصل وبالتالي فإن تصحيح هذا الارتفاع يعتمد على الاستخدام المبكر للمعالجة الكيميائية .

إن نقص المناعة المرافق يجعل المريض مستعداً للاصابة بالأخماج المختلفة كما أن استجابته لتمنيع غيركافية وقصيرة الامد وذلك لانخفاض الغلوبيولين المناعي immunoglubiolins .

كما أن السلاسل الخفيفة Light chaim تتمتع بتأثير سام على الكلية ولهذا فإن أحد التظاهرات السريرية لهذا المرض هو اضطراب وظيفة الانابيب الكلوية (فشل كلوي) الذي عادةً مايظهر بعد حدوث التجفاف التالي للاسهلال أو الاقياءات (سبب الفشل الكلوي هو ترسب بروتين بنس جونز Bence - JONSE) .

إن أكثر الانظمة العلاجية المتوفرة حديثاً قادرة على انقاص عدد الخلايا البلازمية الخبيثة عند غالبية المرض إلا أنها غير قادرة على احداث الشفاء وقد يكون من المتوقع أن هذه المعالجة الكيميائية لاتؤثر على الخلايا الورمية الجذعية malignant stem cell كما أن فشل المعالجة قد يكون ناجماً عن المقاومة الدوائية البدئية أو المكتسبة للخلية الورمية.

عوامل الانذار : هي ١ ـ ارتفاع في مستوى B - 2 microglobiolin في المصل

٢ ـ مرحلة متقدمة من المرض High stage (مرحلة ثالثة)

٣ ـ وجود الفشل الكلوي

٤ ـ الاستجابة السريعة للمعالجة الكيميائية

٥ ـ السن المتقدم

٦ ـ انخفاض ألبومين المصل

٧ ـ الخلية الورمية من نوع أرومة الخلية البلازمية Plasmo blastic

٨ ـ ايجابية CALLA

٩ ـ ارتفاع الخميرة LDH في المصل

١٠ ـ ايجابية Multiple Myeloid antigen

ـ تصنيف الداء النقوي العديد Staging of Multiple Myloma

الدرجة الاول stI : وجود كل مايلي :

الخضاب أقل من ١٠ غ

كالسيوم المصل أقل من ١٢/مغ /مل

لايوجد آفة عظمية انحلالية أو وجود بؤرة انحلالية وحيدة

I Gg - mCOMPONENT اقل من ٥ غ/مل أو IGA أقل من ٣ غ/مل .

بروتين بنس جونز في أقل ٤ غ في بول ٢٤ ساعة

الدرجة الثانية stII : الموجودات ليست من موجودات الدرجة الاولى ولاالثالثة

الدرجة الثالثة : st III : وجود واحد أو أكثر من الموجودات التالية :

الخضاب أقل من ٨,٥ غ .

الكالسوم في المصل أعلى من ١٢ مغ/مل .

آفات عظمية حالة متعددة ومتقدمة .

IgG - m - أكثر من ٧ غ /مل أو IgA > ٥ غ /مل .

بروتين بنس جونز في بول ٢٤ ساعة أكثر من ١٢ غ .

- المعالجة الكيميائية البدئية للداء النقوي العديد

Primary chmotherapy Regimens For Multiple Myeloma

إن اختيار النظام العلاجي الأساسي يعتبر من أهم المسائل التي لاتزال قيد المناقشة والجدال مع العلم أن المعالجة النظامية ومنذ فترة طويلة هي المشاركة مابين المليفالان والبريدنيزون (MP) التي تترافق مع معدل استجابة يتراوح مابين ٥٠ - ٦٠٪ ومعدل حياة وسطي ٣٠ - ٤٠ شهر .

ولقد أجريت عدة دراسات للمقارنة مابين هذه المعالجة وبين المشاركات الدوائية لأربعة أو خمسة أدوية ولوحظ أن المعدل العالي للاستجابة ترافق مع المشاركات الدوائية وعند المرضى من المجموعة ذات الخطر العالي High Risk أو عند كون الورم من الدرجة الثالثة stIII ولسوء الحظ ورغم هذا المعدل العالي للاستجابة الا أن الفائدة في اطالة معدل الحياة لم تلاحظ إلا في دراسة واحدة .

في الدراسة التي أجرتها المجموعة الجنوبية الغربية للأورام (SWOG) تم اختبار المشاركة VMCP (فنكرستين + مليفالان + سيكلوفوسفاميد + بريدنيزون) بالتناوب مع المشاركة VCAP (فنكرستين + سيلكوفوسفاميد + أدريامايسين + برويدنيزون) أو اعطاء المشاركة VCMP لثلاثة أشواط ثم تتبع بـ ٣ أشواط من المشاركة VBAP (فنكرستين + BCNU + أدريامايسين + بريدنيزون (وبينت التقارير النهائية لهذه الدراسة أن هناك زيادة في معدل الحياة للمشاركات الدوائية مقارنةً مع اعطاء الميلفالان كدواء وحيد .

أخيراً يمكن القول أن الميلفالان مع البريدنيزون هي المعالجة البدئية لمعظم حالات ورم النقي المتعدد ويجب أن يعطى الميلفالان على معدة فارغة لتحسين الامتصاص المعوي للدواء ويفضل اعطاؤه كل ٦ اسابيع لتمكين نقي العظم من الشفاء التام من التأثير المثبط للدواء وهذا يسمح باعطاء جرعة أعلى من كل شوط ويجب أن نوضح أنه قد يعطى عدة جرعات قبل ظهور مؤشرات الاستجابة (كانخفاض مستوى - IgG

M إلى ٥٠٪) وإذا حدث أن تطور المرض بعد اعطاء شوطين أو ثلاثة فإن هذا مظهر من مظاهر المقاومة الدوائية للنظام العلاجي المستخدم ويمكن معالجة هذه الحالات بالمشاركة CAD (فتكرستين + أدريامايسين + ديكساميثازون أو بجرعة عالية من الديكساميثازون التي تعتبر أفضل فرصة لحدوث الاستجابة .

في حال كون المرض من الدرجة الثالثة st III أو أن هناك عوامل سوء الانذار فإن المعالجة تكون إما وفق النظام العلاجي M2 أو المشاركة VMCP / VBAP .

ـ الانترفيرون ألفا في معالجة الداء النقوي :

يمكن أن يؤدي الانترفيرون ألفا عند المرضى غير المعالجين سابقاً إلى الهجوع في ثلث الحالات إلا أن معدل الحياة الوسطي في هذه الحالة أقل من المعالجة بالميلفالان أو بالمشاركات الدوائية .

جرعة الانترفيرون هي ١٠ مليون وحدة يومياً لمدة ٧ أيام تكرر كل ٣ اسابيع وهناك عدة محاولات لمشاركة الانترفيرون مع المعالجة الكيميائية الأساسية مثل المشاركة مع الميلفالان أو مع المشاركة VMCP ولوحظ زيادة معدل الاستجابة عند اضافة الانترفيرون ولكن دون تأثير على معدل الحياة .

عند المرضى المعالجين سابقاً سواءً عند وجود مقاومة أو عند حدوث النكس فإن الانترفيرون يمكن أن يطيل من فترة الهجوع (كما أظهرت الدراسة الايطالية) إذ لوحظ أن اعطاء الانترفيرون بعد انتهاء المعالجة الكيميائية وبجرعة تتراوح مابين ٣ ــ ١٠ مليون وحدة /م٢ ٣ مرات اسبوعياً يمكن أن يطيل من مدة الهجوع .

ـ معالجة الألم العظمي:

مركبات الـ Salicylate أو Acetaminophen بالمشاركة مع الكودائين يمكن أن تكون معالجة فعالة للألم كما يمكن السيطرة على الألم بالمعالجة الشعاعية إذا كان الألم موضعاً ويجب تجنب اعطاء ساحات علاجية كبيرة أو تكرار المعالجة الملطفة للآلام العظمية .

- **معالجة ارتفاع كلس المصل hyper calcemia :**

في حالة الارتفاع المتوسط (أقل من ١٢ مغ/ مل) تكون المعالجة بالسوائل الوريدية ١٠٠ ـ ١٥٠ مل/ ساعة مع المدرات مثل Furosemide ويجب الانتباه عند كبار السن لمنع حدوث قصور القلب ويمكن اعطاء الستروئيدات القشرية (البريدنيزون بجرعة ١ ـ ١,٥مغ / كغ) وتسحب تدريجياً بعد عودة الكلس لمستواه الطبيعي كما يمكن استخدام الكالسيوتونين Calciotonin مع الستروئيدات وبجرعة ٢٠٠ ـ ٤٠٠ وحدة تحت الجلد أوعضلي كل ١٢ ساعة وهناك دواء آخر يمكن استخدامه في هذه الحالات هو Etidronate بجرعة ٧،٥ مغ/ كغ في ٢٥٠ مل سيروم ملحي لمدة ٣ ايام وأخيراً Mitramycin المثبط للامتصاص العظمي لاستخدام لسميته على الكية .

- **معالجة الفشل الكلوي Renal Failar**

من أسبابه حدوثه في الداء النقوي العديد ارتفاع كلس المصل ـ ارتفاع البولة الدموية (uremia) ـ الأخماج infections - amyliodosis - فرط اللزوجة hyper viscosity أو السبب الرئيسي فهو بروتين بنس جونز ذو التأثير السام على الكلية .

الفشل الكلوي الحاد عادةً مايتظاهر بعد الاسهالات والاقياءات المتكررة بسبب التجفاف وقد يساهم في ذلك استخدام مضادات اللالتهاب غير الستروئيدية (NSAI) أو بعض الصادات الحيوية وكذلك استخدام الأدوية المستخدمة في تصوير الجهاز البولي الظليل تجنب كل مايسبق والحفاظ على كمية كافية من السوائل اليومية هو أهم خطوة في المعالجة .

الفشل الكلوي الناجم عن ارتفاع الكالسيوم عادة مايتراجع بعد اعطاء المعالجة المناسبة ويمكن اللجوء إلى الاماهة وقلونة البول وأحياناً لغسيل الكلية hemodialysis .

- معالجة الاختلاطات العصبية

من الحالات الاسعافية انضغاط النخاع الشوكي بآفة خارج السحايا وفي هذه الحالة يستطب اجراء خزع الصفيحات ثم المعالجة الشعاعية هذا في حال كون المرض مجهولاً أما إذا كان المرض مشخصاً فإن المعالجة الشعاعية تعطى فور ظهور الاعراض (٤٥ غري) ويمكن أن تحدث اصابة خلف المقلة تؤدي للجحوظ وفي هذه الحالة تعطى المعالجة الشعاعية لتخفيف الضغط على العين المصابة .

الأورام الصلبة عند الأطفال
Pediatric solid tunors

أولاً : ورم الأرومة العصبية Neuroblastoma

وهو من أشيع الأورام خارج القحف عند الأطفال تحت سن الـ ٥ سنوات ومن عوامل الانذار الهامة هي سن الاصابة ومدى انتشار المرضى .

وأشهر التصانيف staging التي وضعت لهذا الورم هو تصنيف مجموعة الأورام عند الأطفال pediatric oncology Group (POG) ويتطلب التصنيف مجموعة من الاستقصاءات منها :

- مخبرياً : تعداد دم عام C . B . C - وظائف الكبد والكلية - معايرة الكاتيكول أمين في البول - بزل نقي عظم .
- شعاعياً: صورة صدر بالوضعين - ومضان عظام - طبقي مبرمج للبطن والحوض

وفيما يلي نستعرض تصنيف الـ POG :

- المرحلة stA : - الورم البدئي: استئصال تام للورم مع أو بدون بقايا ورمية مجهرية Microscopic Residual tumor
  - العقد اللمفاوية غير مصابة
  - الكبد غير مصاب
- المرحلة st B : - الورم البدئي : استئصال مع بقايا ورمية عيانية
  - العقد اللمفاوية والكبد غير مصابة
- المرحلة st C : - الورم البدئي مستاصل بشكل تام أو غير تام
  - العقد اللمفاوية : مصابة مجهرياً (غير ملتصقة بالورم)
  - الكبد : غير مصاب
- المرحلة st D : اصابة الكبد - الجلد - العظام ونقي العظام

المعالجة :

ـ المرحلة A : ٩٠٪ من المصابين ودون النظر لعمر الطفل يتماثلون للشفاء بعد الاستئصال التام للورم ودون أي معالجة أخرى والمعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي غير مفضلة في هذه المجموعة .

ـ المرحلة B : الاستئصال التام للورم لايمكن أن يكون موثوقاً به أو لا يمكن تحقيقه ولذلك فإن المعالجة التالية للعمل الجراحي تهدف لازالة البقايا الورمية إما بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية أوكليهما وتشير مجموعة الأورام عند الأطفال (POG) بدراسة حديثة أنه يمكن السيطرة موضعياً على الورم بواسطة المعالجة الكيميائية بعد العمل الجراحي حيث تعطى المشاركة مابين السيلكوفوسفاميد والأدريامايسين .

السيلكوفوسفاميد بجرعة ١٥٠ مغ/م٢ يومياً لمدة ٧ أيام والأدريامايسين بجرعة ٣٥مغ /م٢ وريدي في اليوم الثامن ويكرر كل ٣ ـ ٤ أسابيع وغالباً مايحدث الهجوع التام عند معظم المرضى وإذا لم تحدث الاستجابة يمكن استخدام مشاركة أخرى هي السيسبلاتين مع VP16 (Etoposide) أو مع الـ VM26 (tinepeside) ثم تعطى المعالجة الشعاعية .

ـ المرحلة C : وهنا يلعب عمر الطفل دوراً هاماً من ناحية الانذار :

الأطفال الرضع (أقل من سنة) الانذار أفضل لديهم بكثير من الأطفال الأكبر سناً وتهدف المعالجة في هذه الحالة إلى السيطرة علىالبقايا الورمية أو الاقلال من حجم الورم غير القابل للاستئصال وتحويله لورم قابل للاستئصال بشكل تام وهذا يمكن تحقيقه بالمعالجة الكيميائية ولوحدها أو بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية ويمكن استخدام عدة أدوية فعالة في مشاركات مختلفة من هذه الأدوية :

السيكلوفوسفاميد ـ الأدريامايسين ـ السيسبلاتين ـ VP16 ومن المشاركات نذكر المشاركة مابين السيسبلاتين بجرعة ٩٠مغ / م٢ في اليوم الأول و VM26 ١٠٠مغ/ م٢ في اليوم الثالث تكرر كل ٣ أ ٤ أسابيع .

عند الأطفال الأكبر سناً يمكن استخدام المشاركة مابين أربعة أدوية من الأدوية المذكورة سابقاً مع التأكيد على أن تدبير هؤلاء الأطفال يتطلب تعاوناً قوياً بين كافة الاختصاصات (الجراحة ـ المعالجة الكيميائية ـــ المعالجة الشعاعية) لتحقيق الهجوع التام

ـ المرحلة D : كما هو الحال في المرحلة C الانذار افضل عند الأطفال الرضع ويمكن استخدام عدة مشاركات مثل OPEC (فنكرستين + سيكلوفوسفاميد + سيسبلاتين + VM26) أو OPEC - D حيث يضاف الأدريامايسين للمشاركة السابقة أو المشاركة MADDOC (الخردل الآزوتي + أدريامايسين + سيسبلاتين + فنكرستين + سيكلوفوسفاميد + DTIC)

كل هذه المشاركات يمكن أن تعطي استجابة رائعة إلا أن النتيجة تبقى سيئة وخاصة عند الأطفال الكبار) .

في حال وجود اصابة ضاغطة على النخاع الشوكي فإن المعالجة تكون بخزع الصفيحات ثم المعالجة الشعاعية والانذار عادةً جيد إلا أن اختلاطات المعالجة الشعاعية شديدة وخاصة تأثر نمو الطفل ولذلك يتم حديثاً اعطاء المعالجة الكيميائية ويمكن أن تكون هذه المعالجة هي البديلة عن المعالجة الشعاعية .

ثانياً : ورم ويلمز Wilm' s tumor

ثاني أشيع أورام البطن عند الأطفال تحت سن الـ ١٥ سنة ولقد ساهم التطور في التقنيات الجراحية وفي المعالجة الشعاعية وادخال المشاركات الدوائية في زيادة معدل الحياة ومعدل الشفاء (أكثر من ثلثي المرضى يتماثلون للشفاء) ويعود هذا النجاح الرائع إلى التجارب السريرية المكثفة للدراسات الوطنية لورم ويلمز (NWTS) National wilm's tumor studies ثلاثة من هذه الدراسات وحالياً ينتظر انتهاء الدراسة الرابعة التي بدأت في عام ١٩٨٧ .

من الناحية النسيجية هناك ثلاثة أنواع غير مفضلة نسيجياً (UH) un Favorable

Histology هـي Clear cell Sarcoma و Rhabdoidsarcoma والـورم اللامصنـع anaplastic يميل النوع الأول للانتقال للعظم أما النوع الثاني فيميل للانتقال للدماغ .

التصنيف Staging :

وسوف نستعرض تصنيف (N . W . T . S)

ـ المرحلة الاولى Sti : الورم محدود في الكلية ومستأصل بشكل تـام ـ سـطح المحفظـة الكلوية سليم و لم يتمزق الورم خلال العمل الجراحي أو قبلـه ، لايوجـد بقايـا ورميـة بعد الاستئصال .

ـ المرحلة الثانية stII : الورم يمتد خارج الكلية ولكن تم استئصاله بشكل تـام (الـورم يجتاح النسيج حول الكلية) ـ الأوعية الدموية خارج الكلية مرتشحة بالورم أو حاويـة على صمات ورمية ـ الورم تم خزعه قبل العمل الجراحي ـ لايوجـد بقايـا ورميـة بعـد الاستئصال .

ـ المرحلة الثالثة st III : بقايا ورمية غيردموية في البطن وتشمل الحالات :

ـ اصابة العقد اللمفاوية (حول سرة الكليـة ـ حـول الأبهـر أو أبعد من ذلك) .

ـ اصابة شديدة للبريتوان بواسطة الخلايا الورميـة (تمـزق الـورم أثنـاء وقبل العمل الجراحي)

ـ انزراع الورم على سطح البريتوان

ـ بقايا ورمية عيانيـة أو مجهريـة بعـد الاستئصال الجراحـي (كوجـود اصابة مجهرية لحواف الاستئصال .

ـ الورم غير قابل للاستئصال لارتشاحه في الاعضاء المجاورة

ـ المرحلة الرابعة : st IV : نقائل دموية بعيدة Distant Metastases (رئة ـ كبد ـ عظام ـ دماغ) .

ـ المرحلة الخامسة st V : اصابة ثنائية الجانب عند وضـع التشخيـص ويجب تصنيـف

كل كلية على حدة .

إن المرحلة الآولى والثانية من الأنواع المفضلة نسيجياً لاتحتاج للمعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي وتعالج هاتين المرحلتين كيميائياً بالمشاركة مابين الفنكرستين والاكتينومايسين وذلك لزيادة معدل السيطرة الموضعية .

ـ المرحلة الأولى : في الحالات المفضلة نسيجياً تعالج هذه المجموعة بالمشاركة مابين الفنكرستين والاكيتنومايسين د لمدة ٦ أشهر المعالجة الشعاعية غير مستطبة .

ـ المرحلة الثانية : تمدد المعالجة المذكورة سابقاً إلى ١٥ شهر

ـ المرحلة الثالثة والرابعة : تعالج بمشاركة ثلاثة أدوية (فنكرستين + أكيتنومايسين د + أدرياميسين وإن اضافة السيكلوفوسفاميد لم يغير من النتائج ورغم هذه المعالجة الشديدة إلا أن أكثر من ثلث المرضى يتعرضون للنكس .

المعالجة للحالات غير المفضلة نسيجياً :

بالنسبة للمرحلة الاولى المعالجة هي نفسها والنتائج متشابهة مع الحالات المفضلة نسيجياً .

أما في باقي المراحل فإن الانذار يكون سيئاً لذلك يتم اضافة السيكلوفوسفاميد إلى المشاركة الثلاثية المذكورة سابقاً (خاصة للمرحلة الثالثة والرابعة للحالات غير المفضلة نسيجياً .

الجدول التالي يلخص المعالجة الكيميائية للمراحل المختلفة وفقاً لدراسة (NWTS)

درجة الورم	نسيجياً	النظام العلاجي
المرحلة الأولى st I	مفضل نسيجياً	فنكرستين (VCR) اسبوعياً حتى الاسبوع العاشر ثم في اليوم الأول والخامس مع الاكتينومايسين د اكتينومايسين ـ د (AMD يومياً ×٥ أيام في الاسبوع صفر ـ ٥ ـ ١٣ و ٢٤
المرحلة الثانية stII	مفضل نسيجياً	VCR اسبوعياً حتى الاسبوع العاشر ثم اسبوعيا × ٦ جرعات في الاسابيع ١٥ ـ ٢٤ ـ ٣٣ ـ ٤٢ ـ ٥١ ـ AMD يومياً × ٥ أيام في الاسابيع صفر ـ ٥ ـ ١٣ ـ ٢٢ ـ ٣١ ـ ٤٠ ـ ٤٩ و٥٨ .
المرحلة الثالثة st III	مفضل نسيجياً	VCR اسبوعياً حتى الاسبوع العاشر ثم في اليوم ١ و ٥ مع AMD يومياً × ٥ أيام في الاسابيع صفر ـ ١٣ ـ ٢٦ ـ ٣٩ ـ ٥٢ و ٦٥ . أدرياما يسين يومياً × ٣ أيام في الاسابيع ٦ ـ ١٩ ـ ٣٢ ـ ٤٥ و ٥٨
المرحلة الرابعة st IV	مفضل نسيجياً	نفس ماسبق مع اضافة السيكلوفوسفاميد في كل شوط مع AMD والأدرياما يسين
المرحلة الخامسة st IV	غير مفضل نسيجياً	نفس المعالجة في المرحلة الرابعة

ثالثاً ، الغرن العضلي المخطط Rhabdoomyosarcoma

أشيع أنواع الغرن عند الأطفال واليفعان ويمكن أن يصيب الراس والعنق ـ خلف البريتوان Retroperitoneal ـ الحوض والأطراف والتظاهرات السريرية تعتمد على موقع الاصابة

لقد ساهم التعاون الكبير مابين الاختصاصات المختلفة (جراحة ـ أشعة معالجة كيميائية) في رفع معدل الحياة خلال العقدين الماضيين من ٢٠٪ الى ٦٥٪ .

وسائل التشخيص والتصنيف :

١ ـ الفحص السريري الدقيق لمعرفة حجم الورم ومدى انتشاره

٢ ـ الفحوص المخبرية : تعداد دم عام C . B . C ـ وظائف الكبد والكلية

٣ ـ الفحوص الشعاعية : صورة صدر بالوضعين ـ طبقي مبرمج C . T . scan المرنان MRI ـ ومضان العظام .

ونظراً لارتفاع معدل الاصابة للعقد اللمفاوية فإنه يجب تحري هذه العقد بالوسائل المختلفة ويجب أخذ عينات منها أثناء العمل الجراحي

إن موقع الاصابة ضروري لتحديد الانذار فآفات الحجاج تحمل انذراً أفضل بينما الآفات المتوضعة خلف البريتوان والحوض والأطراف تحمل انذاراً سيئاً .

التصنيف staging

وسوف نستعرض تصنيف I . R . S intergroup Rhabdo Myosarcoma study

المجموعة الأولى Group I : الورم موضع ـ قابل للاستئصال التام (العقد اللمفاوية سليمة) .

الورم محدود بالعضو المصاب أو العضلات أو منشأ الاصابة .

المجموعة الثانية Group II : ـ الورم مستأصل بشكل تام مع بقايا مجهرية ـ لايوجد اصابة للعقد اللمفاوية الناحية Regional Lymph Nodes

ـ الورم ينتشر للأعضاء المجاورة أو للعقد اللمفاوية ولكن يستاصل بشكل تام دون بقايا ورمية مجهرية .

ـ الورم كما في السابق ولكن يوجد بقايا مجهرية بعد الاستئصال الجراحي

المجموعة الثالثة Grop III : استئصال غير تام للورم ـ أو أن الورم لايستاصل ولكن يؤخذ منه خزعة فقط .

المجموعة الرابعة Group IV : نقائل بعيدة (رئة ـ كبد ـ عظام ، نقي العظم ـ دماغ)

المعالجة الكيميائية :

وتعطى في كل المراحل ولكافة الأنواع النسيجية مع تكثيف المعالجة للحالات ذات الانذار السيء ويتم حديثاً استخدام عدة أدوية منها : الفنكرستين ـ السيكلوفوسفاميد ـ cyclophoshamide ـ الأدريامايسين ـ الأكيتينومايسين د ـ

السيسلاتين - Etoposide (VP16) وتعطى هذه الأدوية بمشاركات مختلفة .

- المجموعة الأولى GI : تعالج بعد العمل الجراحي بالمشاركة مابين الفنكرستين (VCR) والأكتينومايسين بـ (AMD) واضافة المعالجة الشعاعية لاتغير من النتائج

- المجموعة الثانية GII : وتشارك المعالجة الشعاعية مع المشاركة المذكورة سابقاً ولكن تعطى هذه المشاركة لمدة سنة في هذه الحالة ومعدل الحياة بدون نكس لمدة سنتين يصل حتى ٨٠٪ .

- المجموعة الثالثة والرابعة : المعالجة تكون مكثفة وبالمشاركة VAC ((فنكرستين + أكيتنومايسين د + سيكلوفوسفاميد) أو باعطاء الادريامايسين بالتناوب مع المشاركة VAC . والجدول التالي يبين المعالجة الكيميائية للمراحل المختلفة حسب الدراسة الثانية للـ IRS

التصنيف staging	المعالجة treut enent
المجموعة الأولى GI	فنكرستين VCR ٢مغ/م٢ اسبوعيا × ١٢ جرعة تبدأ من الاسبوع صفر أكيتنومايسين د AMD ٠،٠١٥مغ /كغ يوميا × ٣ ايام في الاسابيع صفر - ١٢ - ٢٤ - ٣٦ و٤٨
المجموعة الثانية GI	VCR٢ مغ/م٢ اسبوعيا × ٦ أسابيع في الاسابيع ٣ - ١٢ - ٢١ - ٣٠ و ٣٩ AMD ٠،٠١٥ مغ/كغ يومياً × ٥ أيام في الاسابيع صفر - ٩ - ١٨ - ٢٧ - ٣٦ و ٤٥
المجموعة الثالية والرابعة GIII - 6 IV	VCR ٢مغ/ م٢ اسبوعيا × ١٢ جرعة تبدأ من الاسبوع صفر والمشاركة VAC في الاسابيع صفر و١٢ ثم كل ٤ أسابيع لمدة ٢ سنة أو ADR - VAC (AdR أدريامايسين) في الاسبوع صفر و١٢ ثم VAC بالتناوب مع VAC - AdR كل ٤ أسابيع كل ٤ أسابيع لمدة سنة
مجموعة أولى وثانية مع اصابة الاطراف من نوع alveolar	VAC كما في المجموعة الثالثة والرابعة
اصابة حول السحايا Parameningeal	VAC أو VAC - AdR كما في المجموعة الثالثة والرابعة + معالجة شعاعية للقحف + حقن الأدوية الكيميائية داخل السيساء

بعض الحالات الخاصة :

في المجموعة الأولى والثانية في اصابـات الأطـراف وإذا كـان النـوع النسـيجي alveolar (السنخي) الانذار في هذه الحالة يختلف عن باقي الحالات مـن نفـس الدرجـة لذلـك تعالج باعطاء المشاركة VAC لمدة سنتين (معدل الحياة بـدون نكس ارتفـع مـن ٤٣٪ الى ٦٩٪) .

ـ الاصابة المجاورة للسحايا Parameningeal Primaries (بلعوم أنفي ـ الجيوب الأنفيـة ـ الأنف Nasal cavity ـ الأذن الوسطى ـ الخشـاء pterygopalatine في هـذه الحالـة يشـعع القحف وقائياً ويعطى المثيوتركسات + هيدروكورتزون + سيتارابين arac حقناً داخـل السيساء وانخفضت اصابة السحايا بهذه الوسائل الى ٦٠٪ .

في حال وجود اصابة السحايا تعطى المعالجة داخل السيسـاء لمـدة سـنيتين بـالرغم من هذه التحسن في معدل الحياة عند الأطفال المصابين بالغرن العضلي المخطط إلا أن نتائج المعالجة للحالات غير المفضلة نسيجياً لاتزال غير مرضية .

بالنسبة لـدور السيسـبلاتين والـ VP16 والـ Dtic فلايـزال قيـد الدراسـة المكثفـة وهناك نتائج تبشر بالأمل لدواء الافوسفاميد ifosfamide وبالنسبة للجرعـة العاليـة مـن المثيوتركسات مع زرع نقي العظم .

رابعاً - ورم الأورمة الشبكية **Retinoblastma**

أشيع أورام داخل المقلة الخبيثة عند الأطفال وإن تأثير الوراثة القوي وارتفاع معدل حدوث ورم خبيث ثاني عند المصابين يكسب هذا الورم أهمية خاصة .

في حال وجود قصة عائلية أو في حال كون الاصابة ثنائية الجانب فإم نسبة اصابة أبناء هؤلاء المرضى تصل الى ٥٠٪ .

إن التحسن الكبير لنتائج المعالجات الحديثة التي تشمل افراغ الحجاج ـ التخثير الضوئي Photocoagulation أو الـ Cryotherapy يجعل من الصعب تحديد دور المعالجة الكيميائية وهناك دراسات سريرية قليلة تقيم دور المعالجة الكيميائية عند كون المرض منتشراً أو عند كون الورم خارج المقلة إلا أن عدم وجود نظام تصنيف **Staging** يجعل تقيم نتائج المعالجة صعباً .

تشير عدة تقارير على أن الورم حساس للمعالجة الكيميائية وأكثر الأدوية فعالية هو السيكلوفوسفاميد وشبيهه الإفوسفاميد ومن الآدوية الأخرى نذكر الأدرياما يسين - VP16 - VM26 والسيسبلاتين .

- عند وجود اصابة للسحايا فإن المريض يجب أن يعالج بالحقن داخل السيساء وتشعيع القحف ويمكن اعطاء المثيوتركسات + السيتارابين + هيدروكورتيزون حقناً بالسيساء.

المراجع الأجنبية

The chemotherapy Source book « Michael C. perry » 1992 .

- pediatric Hematologic oncology 1986 .

- Cencer 1985

- clinical Obstet Cynecology 1984.

- Text book of Radio theraoy (walter and Miller) 1994.

- Scientific basis of chemotherapy perry Mc 1991

_ Cancer chemo therapy 1975

_ Radio ther oncol . 1989 .

_ cancer chemotherapy and pharm acology 1987 .

_ chemo Radio therapy for squamous cell head and Neck cancer 1989.

_ Blood 1989

_ clinical onclogy pro AM soc . 1989

_ ann internal Medincine 1988.

المراجع

Cancer Chemotherapy

by :
Dr . M . AL shekhyousef
Radiation oncologist
Nuclear Medicine centre - Damas

هذا الكتاب

يحتوي هذا الكتاب على دراسة علمية مفصلة عن الأمراض السرطانية ، وطرق تشخيصها بدءاً من المراحل المبكرة للإصابة ، والتدخل الجراحي لتجنب الانتشارات .

كما يحتوي الكتاب على مواد غنية لمعالجة الأورام بالأدوية الكيميائية المختلفة ، إذ يبين المؤلف الطرق العلمية التي تخصص للمريض في مختلف مراحل إصابته حسب برامج محددة .

- الكتاب مفيد لأوساط واسعة من المتخصصين في أمراض الدم ومعالجة الأورام ، وكذلك للطلاب الدراسين في كليات ومعاهد الطب .

الناشر

يطلب الكتاب على العنوان التالي :
دار علاء الدين للنشر والتوزيع والترجمة
دمشق ص.ب : ٣٠٥٩٨
هاتف : ٢٣١٧١٥٨ - ٥٦١٧٠٧١
تلكس : ٤١٢٥٤٥ . فاكس : ٢٣١٧١٥٩

